

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES
ORALES COMPARADO CON HEPARINA DE BAJO PESO
MOLECULAR EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN
PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: GAMERO ARANA, MARÍA JOSÉ

ASESOR: VALENCIA MARIÑAS, HUGO DAVID

CO-ASESOR: SEGURA PLASENCIA, NILER MANUEL

Trujillo – Perú

2019

DEDICATORIA

A mis padres, quienes con su ejemplo, esfuerzo y apoyo constante hicieron posible la culminación de mis estudios. Este logro es tanto mío como de ustedes.

A mis hermanos, Bresnia y Jorge, quienes siempre estuvieron cerca de mí a lo largo de esta carrera.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, el Dr. Hugo Valencia Mariñas, por su tiempo y ayuda para la presentación de este estudio.

A mi co-asesor, el Dr. Niler Plasencia Segura, quien fue mi guía desde el inicio de esta investigación, gracias por su dirección, paciencia, tiempo y aportes en la realización de este trabajo.

Al Dr. José Caballero, por sus aportes al final de esta investigación. Gracias por su disponibilidad de tiempo y ayuda cuando lo precisé.

A mi amigo y compañero de carrera, Carlos Horna, quien participó como segundo investigador en este trabajo, gracias por tu dedicación a esta investigación. Gracias además por tu amistad sincera y amor desde hace 5 años, por cada palabra de aliento en los momentos difíciles, que han sido muchos y por impulsarme siempre a cumplir mis metas y alcanzar mis sueños.

A mis familiares quienes me han motivado todos estos años y quienes a pesar de la distancia me han acompañado en cada logro.

A mis amigos de siempre, quienes han estado a mi lado a lo largo de estos 7 años de estudios, dándome su apoyo y consejos cuando los necesité. Gracias por compartir conmigo las alegrías y también tristezas en esta hermosa carrera de Medicina.

RESUMEN

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales versus la heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer activo.

Materiales y métodos: Se realizó una Revisión Sistemática de Ensayos clínicos usando Pubmed, Cochrane CENTRAL, MEDLINE y EBSCO. Dos autores independientes realizaron la selección de los artículos, evaluación de riesgo de sesgo y extracción de datos. El resultado de eficacia fue TEV recurrente, y el resultado de seguridad fue sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante y sangrado total. La incidencia y las razones de riesgo (RR) se calcularon para pacientes tratados con NOAC y con HBPM por separado para el metaanálisis.

Resultados: 495 estudios fueron revisados en título y resumen, 13 en texto completo y 2 fueron seleccionados para análisis cualitativo y cuantitativo. El metaanálisis mostró que los NOAC tienen menor recurrencia de TEV comparado con HBPM (RR= 0.64; IC95% 0.46-0.91), sin embargo, tienen mayor riesgo de sangrado mayor (RR= 1.75; IC95% 1.10-2.77). En relación al sangrado no mayor clínicamente relevante (RR= 2.01; IC95% 0.76-5.30) y sangrado total (RR=1.83; IC95% 0.90-3.71) no se encontró diferencia significativa entre ambos tratamientos.

Conclusiones: Los NOAC (rivaroxabán y edoxabán) tienen mayor eficacia en prevenir la recurrencia de eventos tromboembólicos en comparación con HBPM, así como una seguridad comparable con la HBPM, asociados a un incremento en el riesgo de sangrado mayor, así como una tendencia a mayor sangrado no mayor clínicamente relevante y sangrado total.

Palabras Clave: Neoplasias, tromboembolia venosa, inhibidores del factor Xa, rivaroxabán, heparina (FUENTE: DECS de la BVS).

ABSTRACT

Objective: to compare the efficacy and safety of new oral anticoagulants versus low molecular weight heparin in the treatment of thromboembolic disease in patients with active cancer.

Materials and methods: A Systematic Review of Clinical Trials was performed using Pubmed, Cochrane CENTRAL, MEDLINE and EBSCO. Two independent authors performed article selection, risk assessment of bias and data extraction. The efficacy outcome was recurrent VTE, and the safety outcome was major bleeding, no major clinically relevant bleeding and total bleeding. The incidence and risk ratios (RR) were calculated for patients treated with NOAC and with LMWH separately for meta-analysis.

Results: 495 studies were reviewed in title and summary, 13 in full text and 2 were selected for qualitative and quantitative analysis. The meta-analysis showed that NOACs have lower recurrence of VTE compared to LMWH (RR = 0.64; 95% CI 0.46-0.91), however, they have a higher risk of major bleeding (RR = 1.75; 95% CI 1.10-2.77). Regarding clinically relevant no major bleeding (RR = 2.01; 95% CI 0.76-5.30) and total bleeding (RR = 1.83; 95% CI 0.90-3.71) no significant difference was found between both treatments.

Conclusions: NOACs (rivaroxaban and edoxaban) are more effective in preventing the recurrence of thromboembolic events compared to LMWH, as well as a safety comparable to LMWH, associated with an increased risk of major bleeding, as well as a tendency to greater clinically relevant no major bleeding and total bleeding.

Keywords: Neoplasms, Venous Thromboembolism, Factor Xa Inhibitors, rivaroxaban, heparin (DECS of BVS and MeSH of PubMed).

PRESENTACIÓN

Cumpliendo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES COMPARADO CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”, la cual tiene como finalidad comparar la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales versus la heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo, a fin de contribuir con la evidencia científica necesaria para la actualización del manejo terapéutico de la Enfermedad Tromboembólica asociada a Cáncer, introduciendo como terapia de primera línea a los Nuevos Anticoagulantes Orales, aumentando así la adhesión al tratamiento y mejorando la calidad de vida del paciente con cáncer.

Por lo que, someto a evaluación del Jurado la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano.

INDICE

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	3
PRESENTACIÓN.....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	15
III. HIPOTESIS	15
IV. OBJETIVOS.....	16
V. MATERIAL Y METODOS.....	17
5.1 Diseño de investigación.....	17
5.2 Criterios de selección.....	17
5.3 Muestra.....	19
5.4 Operacionalización de las variables.....	20
5.5 Procedimiento.....	24
5.6 Procesamiento y análisis estadístico.....	27
5.7 Aspectos éticos.....	27
VI. RESULTADOS.....	28
VII. DISCUSIÓN.....	36
VIII. CONCLUSIONES.....	40
IX. RECOMENDACIONES.....	41
X. REFERENCIAS.....	42
XI. ANEXOS.....	45

I. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 15-20% de todos los casos de Tromboembolismo venoso (TEV) se producen en pacientes con cáncer. En general, los pacientes con cáncer tienen de 4-7 veces más riesgo de TEV en comparación con pacientes sin cáncer, y entre 5-20% de los pacientes diagnosticados con cáncer desarrollará TEV(1). Además, el diagnóstico de TEV en pacientes con cáncer se asocia con 2-4 veces la disminución de la supervivencia durante el primer año(2).

Las variables que aumentan el riesgo trombótico en estos pacientes incluyen las siguientes: la expresión y / o liberación de procoagulantes por las células tumorales, aumento de la actividad procoagulante de las células huésped en respuesta al tumor, estasis (ya sea por la compresión del tumor o inmovilización del huésped) y el daño endotelial(3). Se pueden clasificar a los factores de riesgo trombótico como factores relacionados con el paciente, con el tipo de cáncer y relacionado con el tratamiento. Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen la edad avanzada, raza / etnia (mayor riesgo en afroamericanos e inferior en asiáticos) y presencia de comorbilidades (particularmente infección, enfermedad renal o pulmonar y obesidad). El sitio primario del cáncer es un importante factor de riesgo, con las tasas más altas observadas en los pacientes con cáncer de cerebro, páncreas, estómago, riñón, ovario y pulmón. Los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (linfoma y mieloma) también están en alto riesgo(4). Además, la quimioterapia en sí misma puede aumentar el riesgo de TEV. En un estudio, Heit et al. concluyeron que los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tuvieron un

mayor riesgo de TEV en comparación con los que no fueron sometidos a quimioterapia(5).

Por otro lado, los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de sangrado excesivo durante la terapia anticoagulante en comparación con la población sin cáncer, lo cual puede tener varias causas, incluyendo la cirugía, insuficiencia hepática, quimioterapia, radioterapia, uso de fármacos antiplaquetarios o factores relacionados con el tumor (lesión e invasión de los vasos locales y las anomalías en el funcionamiento y número de plaquetas)(2).

Por las razones expuestas, el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer es más complicado en comparación con la población general(6). En la actualidad se prefieren las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) sobre otros anticoagulantes (es decir, el fondaparinux, heparina no fraccionada) o antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina) en pacientes con cáncer, de acuerdo con las guías de práctica clínica publicadas por el American College of Chest Physicians(7), la American Society of Clinical Oncology(8)(9), la European Society of Medical Oncology(10), la National Comprehensive Cancer Network (11) y la última Guía Internacional publicada en el 2016(12) .

La preferencia por las HBPM sobre los antagonistas de la vitamina K (AVK) en los pacientes con cáncer se basa en varias consideraciones: la HBPM es más efectiva que los antagonistas de la vitamina K y es igualmente segura en el tratamiento a largo plazo del TEV; además la HBPM es más fácil de manejar que los antagonistas de la vitamina K en el caso de procedimientos invasivos, que son frecuentes en

pacientes con cáncer, en los cuales se puede requerir una reversión rápida con un rápido restablecimiento de la anticoagulación; también puede existir una respuesta impredecible a la terapia con antagonistas de la vitamina K en pacientes con cáncer por el alto riesgo de interacciones fármaco-fármaco con la quimioterapia contra el cáncer; los AVK tienen un inicio de acción lento, lo que implica una necesidad de superposición con un anticoagulante parenteral en caso de TEV aguda; por último la ventana terapéutica estrecha y la variabilidad en respuesta a los AVK implica una frecuente monitorización anticoagulante (utilizando el tiempo de protrombina y el INR) la cual es necesaria para evitar la anticoagulación subterapéutica asociada con un mayor riesgo de trombosis o anticoagulación excesiva que aumenta el riesgo de sangrado. Dicho seguimiento es un inconveniente para los pacientes y el personal médico, y costoso para los pagadores de la atención médica(2)

Muchas expectativas han surgido desde el desarrollo de los nuevos anticoagulantes orales (NOACs). Entre los numerosos nuevos agentes anticoagulantes en desarrollo clínico, los inhibidores orales del factor Xa activado (FXa), rivaroxaban y apixaban; y el inhibidor directo de la trombina activa por vía oral, el dabigatrán, se encuentran en la etapa más avanzada de desarrollo clínico. Apixaban, rivaroxaban y dabigatran han sido aprobados por las autoridades sanitarias en Europa y América del Norte para la prevención de TEV durante la cirugía ortopédica mayor y la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular(13).

Hasta la fecha, se han realizado estudios y publicado los resultados usando dabigatran, rivaroxaban, apixaban, y, más recientemente, edoxaban como

tratamiento del TEV agudo. Ellos tienen como objetivo simplificar el manejo del TEV, incluyendo el TEV asociado a cáncer(1). Ensayos clínicos iniciales (EINSTEIN-DVT y EINSTEIN- PE) en los que se comparaba el tratamiento de rivaroxaban vs enoxaparina seguida de un antagonista de la vitamina K oral para el tratamiento de TEV, mostraron que el tratamiento de TEV con rivaroxaban era igualmente efectivo en la prevención de la recurrencia de TEV que el tratamiento estándar y que puede tener un mejor perfil de seguridad(14)(15). En un metaanálisis en el que se investigó 5 estudios, con un total de 973 pacientes con cáncer activo, los cuales comparaban la eficacia y seguridad de los NOACs con los AVKs, los resultados indicaron que tanto la eficacia y seguridad de los NOACs en pacientes con cáncer eran al menos comparables a las de los AVKs(16).

Los perfiles farmacológicos predecibles de los NOACs son alternativas atractivas a la HBPM y AVK. En particular, se asocian con mínimas interacciones con alimentos y medicamentos, y se pueden tomar por vía oral en dosis fijas sin la necesidad de un control de coagulación de rutina de laboratorio(1). No obstante, las interacciones entre NOACs y agentes de quimioterapia y las terapias antiangiogénicas son un riesgo, puede resultar en una reducción de la respuesta a la quimioterapia y un mayor riesgo de sangrado al alterar la concentración sérica de los NOACs(17) Por otra parte, a diferencia de los AVK, los NOACs tienen una vida media más corta y alcanzan niveles séricos terapéuticos máximos dentro de 2 a 4 horas(1).

Estas características hacen que los NOAC sean una buena opción al tratamiento convencional del TEV en pacientes con cáncer. Actualmente, existen limitados datos disponibles para definir el papel de estos agentes en el tratamiento del TEV

en este tipo de pacientes(18). Por esta razón, en los últimos años se han realizado Ensayos clínicos controlados, multicéntricos, aleatorizados, dirigidos a comparar la terapia estándar con HBPM versus la terapia con NOACs en población específica con cáncer activo.

El ensayo clínico Hokusai VTE cáncer incluyó a 1050 pacientes de cáncer con embolia pulmonar (EP) aguda sintomática o incidental o TEV proximal los cuales recibieron HBPM durante 5 días seguidos de 60 mg diarios de edoxaban o 200 UI / kg de dalteparina durante un mes seguidos de 150 UI / kg diarios. Los pacientes fueron tratados durante 6 a 12 meses. En los resultados para TEV recurrente o hemorragia mayor durante los 12 meses posteriores a la aleatorización (independientemente de la duración real de la anticoagulación), el edoxaban no fue inferior a la dalteparina. No hubo diferencia en la supervivencia general(19).

El ensayo SELECT-D incluyó a 406 pacientes con cáncer con EP aguda sintomática o incidental o TVP proximal sintomática los cuales recibieron rivaroxaban (15 mg dos veces al día durante 3 semanas, luego 20 mg una vez al día durante un total de 6 meses) o dalteparina (200 UI / kg diariamente durante 1 mes seguido de 150 UI / kg diarios durante 5 meses). El resultado fue que la tasa de TEV recurrente fue menor en el grupo de rivaroxaban, mientras que el sangrado mayor fue similar y el sangrado no mayor clínicamente relevante fue significativamente mayor en el grupo de rivaroxaban. No hubo diferencia en la supervivencia general(20).

Se están realizando otros ensayos con NOACs para el tratamiento del TEV asociado al cáncer. El estudio CARAVAGGIO, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado de

fase III con una inscripción estimada de 1168 participantes, es un ensayo internacional que comparará apixaban con dalteparina durante un período de tratamiento de 6 meses(21). CANVAS es un ensayo clínico aleatorizado abierto que comparará la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 6 meses con anticoagulantes orales de acción directa versus warfarina en pacientes oncológicos con TEV(22).

Además, se han realizado numerosos estudios observacionales en pacientes con cáncer en dónde se utilizaron los NOACs y se compararon con la terapia de elección, los cuales han demostrado que los NOACs tienen igual o mayor seguridad y eficacia que la HBPM(23)(24)(25).

Este estudio es llevado a cabo con la finalidad de contribuir con la evidencia científica necesaria para la actualización del manejo terapéutico de la enfermedad tromboembólica asociada a cáncer, introduciendo como terapia de primera línea a los nuevos anticoagulantes orales. A través de esta investigación científica planteamos que el tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales tiene igual o mayor eficacia y seguridad que el tratamiento convencional con heparina de bajo peso molecular. Además, con este estudio se busca aumentar la adhesión al tratamiento y reducir el número de punciones; mejorando así la calidad de vida del paciente que se encuentra seriamente comprometida en esta patología cuya incidencia en la población ha ido en aumento y constituye una de las principales causas de muerte en la actualidad.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Tienen los Nuevos Anticoagulantes Orales mayor eficacia y seguridad que la Heparina de Bajo Peso Molecular en el tratamiento de Enfermedad Tromboembólica en pacientes con cáncer activo?

III. HIPÓTESIS

- **Hipótesis alterna (Ha):** Los Nuevos Anticoagulantes Orales tienen mayor eficacia y seguridad que la Heparina de Bajo Peso Molecular en el tratamiento de Enfermedad Tromboembólica en pacientes con cáncer activo.
- **Nula (Ho):** Los Nuevos Anticoagulantes Orales no tienen mayor eficacia y seguridad que la Heparina de Bajo Peso Molecular en el tratamiento de Enfermedad Tromboembólica en pacientes con cáncer activo.

IV. OBJETIVOS

General

- Comparar la eficacia y seguridad de los Nuevos Anticoagulantes Orales con la eficacia y seguridad de la Heparina de Bajo Peso Molecular en el tratamiento de Enfermedad Tromboembólica en pacientes con cáncer activo.

Específicos

- Identificar el número de recurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer en tratamiento con rivaroxaban, edoxaban, apixabán o dabigatrán.
- Identificar el número de recurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer en tratamiento con dalteparina, enoxaparina o tinzaparina.
- Identificar el número de eventos hemorrágicos (sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante) en pacientes con cáncer en tratamiento con rivaroxaban, edoxaban, apixabán o dabigatrán.
- Identificar el número de eventos hemorrágicos (sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante) en pacientes con cáncer en tratamiento con dalteparina, enoxaparina o tinzaparina.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño de investigación

Tipo de estudio: El presente estudio es una Revisión Sistemática y Metaanálisis.

Poblaciones

Población Diana o Universo:

Estudios de investigación disponibles en las bases de datos que comparen la eficacia y seguridad de los Nuevos Anticoagulantes Orales con los de la Heparina de Bajo Peso Molecular.

Población de estudio:

Estudios de investigación disponibles en las bases de datos que comparen la eficacia y seguridad de los Nuevos Anticoagulantes Orales con los de la Heparina de Bajo Peso Molecular y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

5.2 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- Estudios cuya población sea adulta (18+), con cáncer activo (sólido o hematológico) y con enfermedad tromboembólica aguda (sintomática o incidental).
- Estudios en los que se siga un tratamiento de 6 meses o más con un NOAC (incluye rivaroxabán, apixabán, edoxabán, dabigatrán).
- Estudios en los que se siga un tratamiento de 6 meses o más con Heparina de bajo peso molecular (incluye dalteparina, enoxaparina y tinzaparina).

- Estudios que reporten recurrencia de TEV, sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (SNMCR)

Criterios de exclusión:

- Estudios observacionales (estudios de cohorte, casos y controles), estudios transeccionales, reporte de casos, serie de casos.
- Estudios en población pediátrica.
- Estudios en población con cáncer no activo, trombosis superficial o tromboembolismo venoso crónico.
- Estudios en los que se usen los NOACs o HBPM como profilaxis primaria.
- Estudios en los que se utilice Warfarina como tratamiento previo o posterior a Heparina de bajo peso molecular o a los NOACs.
- Estudios en los que no haya comparación entre la terapia con NOACs y la Heparina de bajo peso molecular o en los que haya comparaciones incorrectas (incluye NOACs vs Warfarina o HBPM vs Warfarina).
- Estudios no concluidos o cuyos resultados no han sido publicados.
- Estudios no disponibles en idioma español o inglés.

5.3 Muestra

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico.

Unidad de análisis:

Pacientes con cáncer activo y enfermedad tromboembólica.

Unidad de muestreo:

Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Tamaño muestral:

No aplica.

5.4 Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Escala	Índice
Edad	Cuantitativa	De razón	18,19,...,100 años
Sexo masculino	Cuantitativa	De razón	0. Femenino 1. Masculino
Metástasis	Cualitativa	Nominal	0. Sí 1. No
Tipo de TEV	Cualitativa	Nominal	0. Tromboembolismo venoso profundo 1. Embolismo pulmonar 2. Tromboembolismo venoso profundo y embolismo pulmonar
Tipo de tratamiento	Cualitativa	Nominal	0. Nuevos anticoagulantes orales 1. Heparina de bajo peso molecular
Tipo de NOAC	Cualitativa	Nominal	0. Rivaroxabán 1. Edoxabán 2. Apixabán 3. Dabigatrán
Tipo de HBPM	Cualitativa	Nominal	0. Dalteparina 1. Enoxaparina 2. Tinzaparina
Duración de tratamiento	Cuantitativa	De razón	6,...,24 meses
Terapia actual para Cáncer	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Sí
Historia previa de TEV	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Sí
Recurrencia de evento tromboembólico	Cuantitativa	Intervalo	PR, OR, RR
Sangrado mayor	Cuantitativa	Intervalo	PR, OR, RR
Sangrado no mayor clínicamente relevante	Cuantitativa	Intervalo	PR, OR, RR
Sangrado total	Cuantitativa	Intervalo	PR, OR, RR

Definición operacional:

a. Variables de exposición:

Tipo de Tratamiento, que puede ser:

- Nuevos anticoagulantes Orales: Fármacos nuevos de administración oral usados para el tratamiento de TEV. Estos pueden ser Rivaroxaban, Edoxaban, Apixabán, Dabigatrán.
- Heparina de bajo peso molecular: Fármaco anticoagulante derivado de la heparina no fraccionada, de administración subcutánea. Estos pueden ser Dalteparina, Enoxaparina, Tinzaparina.

b. Variables de desenlace

- Recurrencia de evento tromboembólico: Nuevo evento tromboembólico después de iniciado el tratamiento para TEV, el cual puede ser trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o muerte causada por tromboembolismo venoso.
- Sangrado mayor: Sangrado que sea clínicamente aparente y cumpla con alguno de los siguientes criterios:
 - Provoque descenso $>2\text{mg/dl}$ en los niveles de hemoglobina.
 - Necesidad de transfusión ≥ 2 paquetes globulares.

- Se encuentre en lugar crítico (intracraneal, retroperitoneal).
 - Cause la muerte.
- Sangrado no mayor clínicamente relevante: Sangrado que cumpla con alguno de los siguientes criterios:
- Clínicamente aparente con necesidad de intervención médica.
 - Amerite recurrir a un médico.
 - Genere interrupción del estudio del fármaco.
 - Cause incomodidad o incapacidad para realizar actividades cotidianas.
- Sangrado total: Sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante.

c. Covariables

- Edad: Edad cronológica según historia clínica del paciente.
- Sexo: Sexo del paciente según su fenotipo.
- Metástasis: Diseminación del cáncer desde el sitio primario hacia otros sitios del organismo.
- Tipo de TEV: Según diagnóstico de la enfermedad registrado en historia clínica, puede ser tromboembolismo venoso profundo, embolismo pulmonar o ambos.

- Tipo de NOAC: Clase de NOAC utilizado como tratamiento de TEV. Estos pueden ser Rivaroxaban, Edoxaban, Apixabán o Dabigatran.
- Tipo de HBPM: Clase de HBPM usado como tratamiento de TEV. Estos pueden ser Dalteparina, Enoxaparina o Tinzaparina.
- Duración del tratamiento: Tiempo total en meses del empleo de fármaco como tratamiento de TEV.
- Terapia actual para Cáncer: Tratamiento para el cáncer que el paciente está recibiendo cuando ocurre el evento tromboembólico. Este puede incluir quimioterapia, radioterapia o cirugía mayor en los últimos 6 meses.
- Historia previa de TEV: Presencia de algún evento tromboembólico previo.

5.5 Procedimiento

- a. Se presentó una solicitud a Dirección de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego para la inscripción del proyecto de investigación.
- b. Luego de aprobado el proyecto se envió una solicitud al comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, el cual otorgó el permiso correspondiente.
- c. Se procedió a realizar la búsqueda de los estudios. Dos investigadores independientes realizaron la búsqueda de artículos del 10 al 14 de Junio del 2019, utilizando una estrategia de búsqueda de artículos relacionados a la pregunta de investigación en cuatro buscadores (Pubmed, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EBSCO). La estrategia de búsqueda fue:

✓ Para Pubmed a través de NCBI:

```
((((((((((((noac) OR doac) OR direct acting oral anticoagulant) OR non vitamin k antagonist oral anticoagulant) OR rivaroxaban) OR dabigatran) OR apixaban) OR edoxaban) OR novel oral anticoagulant)) AND (((((neoplasms) OR tumor) OR malignant) OR metastase) OR cancer))) AND ((((((venous thromboembolism) OR VTE) OR pulmonary embolism) OR deep vein thrombosis) OR cancer associated thrombosis) OR cancer associated venous thromboembolism)) Filters: Clinical Trial.
```

✓ Para MEDLINE y Cochrane CENTRAL a través de Ovid:

- 1 (noac or doac or direct acting oral anticoagulant or non vitamin k antagonist oral anticoagulant or rivaroxaban or dabigatran or apixaban or edoxaban or novel oral anticoagulant).af.
- 2 (neoplasms or tumor or malignant or metastase or cancer).af.
- 3 1 and 2
- 4 (venous thromboembolism or VTE or pulmonary embolism or deep vein thrombosis or cancer associated thrombosis or cancer associated venous thromboembolism).af.
- 5 3 and 4

✓ Para EBSCO:

S1 noac OR doac OR direct oral anticoagulants OR non vitamin k antagonist oral anticoagulant OR rivaroxaban OR dabigatran OR edoxaban OR apixaban OR novel oral anticoagulant.

S2 neoplasms OR cancer OR tumor OR malignant OR metastase

S3 venous thromboembolism OR vte OR pulmonary embolism OR deep vein thrombosis OR cancer associated thrombosis OR cancer associated venous thromboembolism

S4 S1 AND S2 AND S3

- d. El total de estudios encontrados se exportaron para formar una base de datos utilizando el programa EndNote X8. Luego de la eliminación de estudios duplicados, los dos investigadores revisaron de forma independiente el título y resumen de cada estudio. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión los estudios relevantes a la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo. Las diferencias fueron resueltas mediante un tercer investigador.
- e. Se procedió a la extracción de los datos de los artículos seleccionados que cumplieron con los criterios de selección. La información fue extraída de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados. Las diferencias fueron resueltas mediante acuerdo entre los autores. Para este propósito se utilizó una tabla de extracción de datos previamente elaborada con el software Excel 2016.
- f. Se realizó la evaluación de riesgo de sesgo a cada estudio seleccionado. Para este fin se utilizó la Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane 2011.
- g. Posteriormente, utilizando los datos extraídos de los estudios, se realizó el análisis cuantitativo (metaanálisis) mediante el software Rev Man 5.

5.6 Procesamiento y análisis estadístico

La información extraída de los estudios se almacenó y se procesó de manera automatizada, para ello se usó un equipo de cómputo que tuvo instalado el programa estadístico RevMan 5.

Estadística analítica:

El metaanálisis se realizó por efectos aleatorios ya que se detectó la heterogeneidad de los estudios a través de la prueba Chi^2 y el estadístico I^2 , así como se evaluó la variabilidad entre los estudios con la prueba Tau^2 . Las comparaciones entre las variables se presentan como Riesgo Relativo (RR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%).

5.7 Aspectos éticos

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y el Código de Ética y Deontología de Colegio Médico del Perú. Además, se contó con la autorización del Comité de Bioética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego para la realización de esta investigación.

VI. RESULTADOS

Selección y características de los estudios

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos y luego de la eliminación de duplicados, se obtuvieron y revisaron 495 títulos y resúmenes. Un total de 13 artículos fueron seleccionados y revisados en texto completo. Luego de la revisión, se seleccionaron 2 estudios que comparaban eficacia y seguridad de un NOAC versus la HBPM, los cuales cumplieron con los criterios de selección establecidos para el análisis final. El resto de artículos se excluyeron debido a que no cumplieron con criterios de selección especificados en el flujograma PRISMA (Figura N°01).

Las características de los 2 estudios seleccionados para ser incluidos en el análisis cuantitativo se muestran en el Anexo N°01. Ambos estudios, SELECT-D del año 2018 y Hokusai VTE-cáncer del año 2017, son ensayos clínicos en fase III realizados en población con cáncer activo y con una duración de 6 y 12 meses respectivamente. En concordancia con los objetivos de esta investigación, en los estudios mencionados se reporta la efectividad del NOAC y de la HBPM mediante la evaluación de recurrencia de evento tromboembólico así como también se reporta la seguridad del NOAC y de la HBPM mediante la evaluación de eventos de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante.

Los estudios muestran similitudes en cuanto a algunas características de su población, como son la edad media de los participantes en el grupo de estudio del NOAC, el porcentaje de pacientes con metástasis, así como el porcentaje de pacientes que recibían terapia contra el cáncer en el momento en que ocurrió el evento tromboembólico.

Finalmente, se puede apreciar una gran diferencia entre los estudios en cuanto al porcentaje de pacientes con historia previa de TEV, con un 78.8% en SELECT-D y 10.7% en Hokusai VTE-cancer.

Por otra parte, se realizó la evaluación individual de riesgo de sesgo a ambos ensayos clínicos seleccionados, utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane 2011, con el análisis de las 6 categorías correspondientes como se muestra en el Anexo N° 02.

Eficacia

Recurrencia de Tromboembolismo venoso

El uso de NOACs se asoció con una reducción del 36% de riesgo de recurrencia de TEV en pacientes con cáncer, en comparación con la HBPM (RR= 0.64; IC95% 0.46-0.91 P=0.01). Además, no hubo heterogeneidad estadística en la evaluación de los ensayos ($I^2=0\%$) (Figura N°02).

Seguridad

Sangrado mayor

Los resultados del metaanálisis muestran diferencia significativa en la razón de sangrado mayor entre los pacientes que recibieron NOAC comparado con los que recibieron HBPM (RR= 1.75; IC95% 1.10-2.77 P=0.02) sin heterogeneidad estadística ($I^2=0\%$) (Figura N°03).

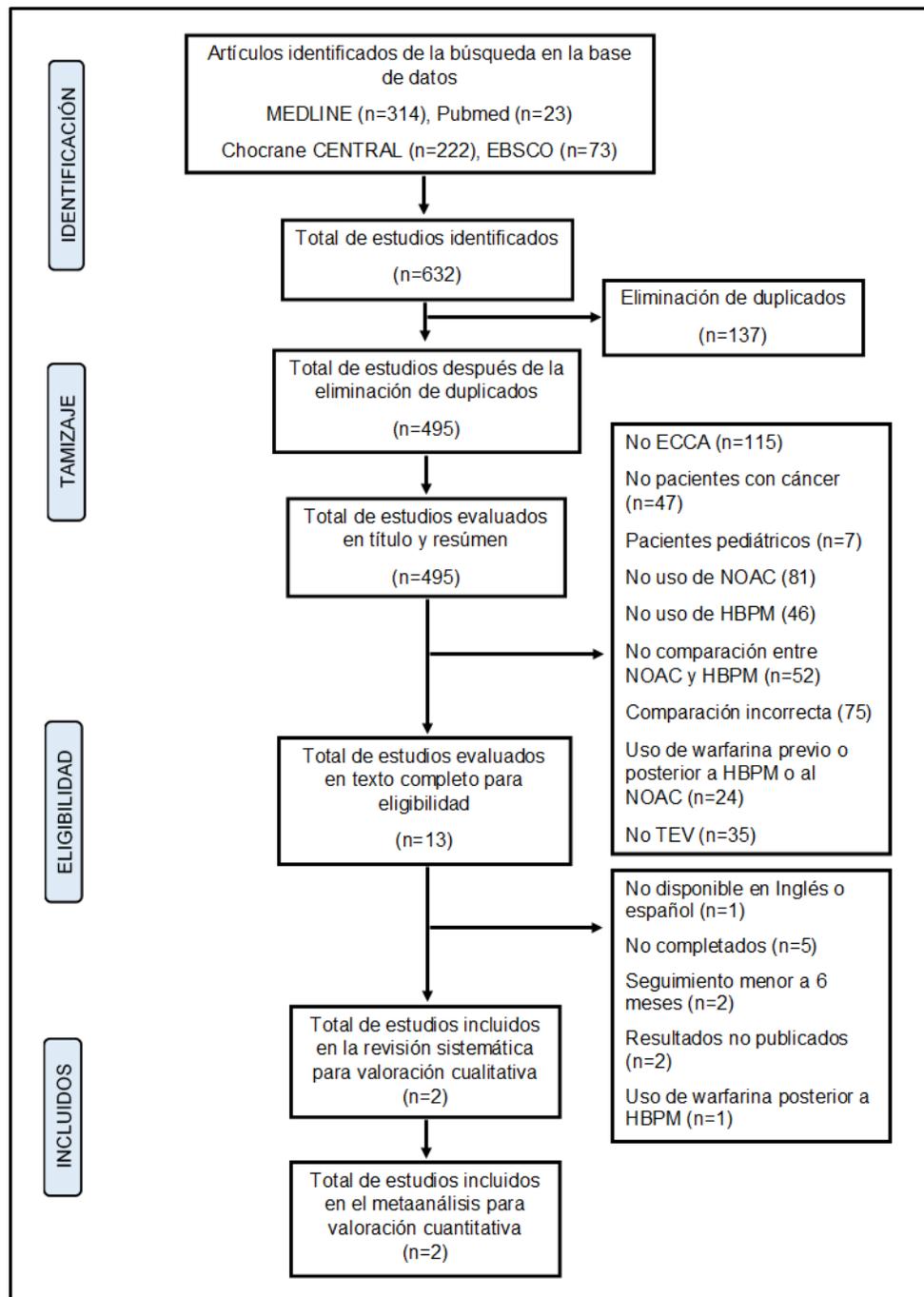
Sangrado no mayor clínicamente relevante

No se encontró diferencia significativa entre las razones de sangrado no mayor clínicamente relevante entre los NOACs y la HBPM (RR= 2.01; IC95% 0.76-5.30 P=0.16) con una heterogeneidad estadística considerable ($I^2=80\%$) (Figura N°04).

Sangrado total (Sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante)

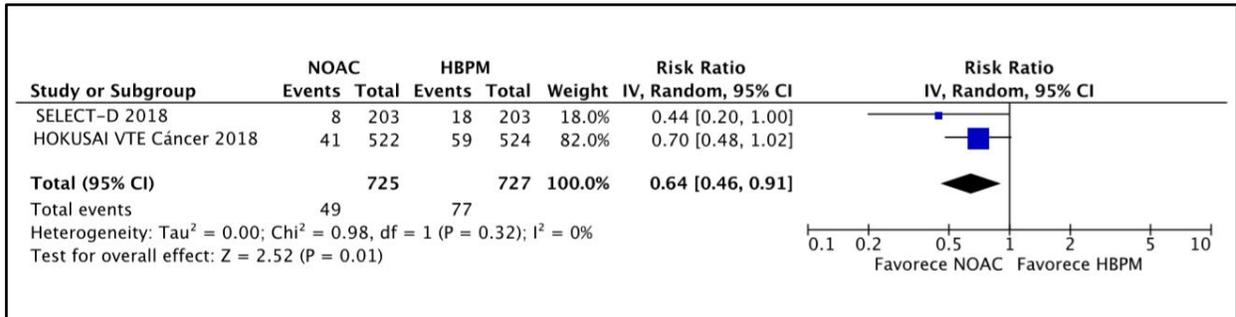
Luego del metaanálisis se encuentra que no existe diferencia significativa entre las razones de sangrado total de los pacientes tratados con NOAC comparado con los que fueron tratados con HBPM (RR=1.83; IC95% 0.90-3.71 P=0.10) con una heterogeneidad estadística considerable ($I^2=78\%$) (Figura N°05).

Figura N° 01. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de los ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de los NOACs con la HBPM en el tratamiento de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.



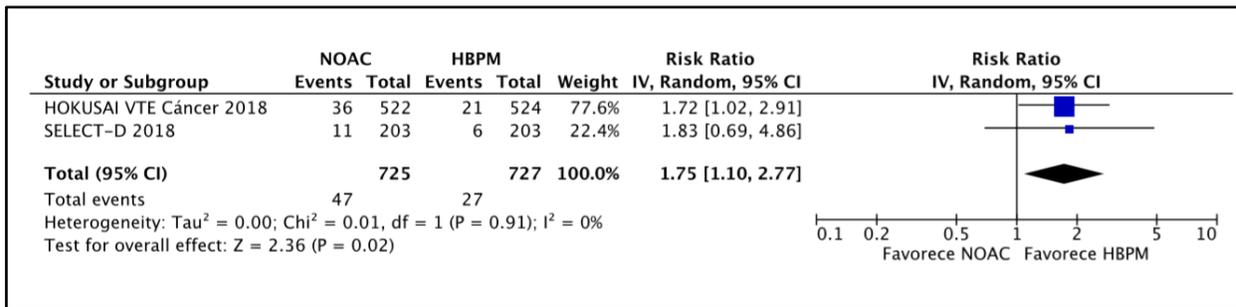
ECCA = Ensayo clínico controlado aleatorizado; NOAC = Nuevo anticoagulante oral; HBPM = Heparina de bajo peso molecular; TEV= tromboembolismo venoso

Figura N° 02: Recurrencia de eventos tromboembólicos en ensayos clínicos que comparan la eficacia y seguridad de los NOACs con la HBPM en el tratamiento de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.



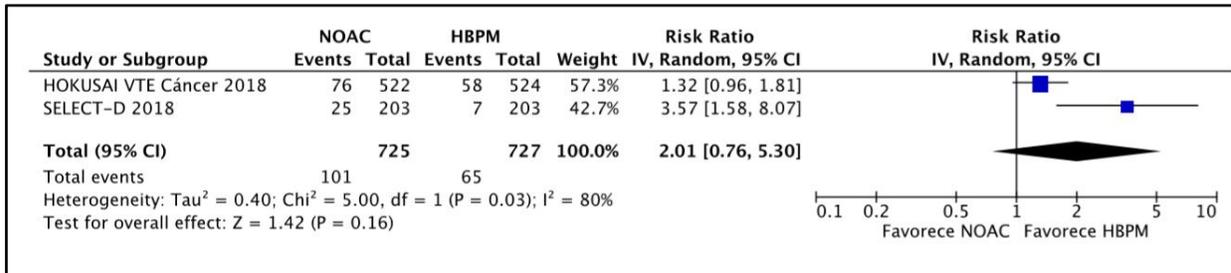
FUENTE: Base de datos Ad hoc

Figura N° 03: Sangrado mayor en ensayos clínicos que comparan la eficacia y seguridad de los NOACs con la HBPM en el tratamiento de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.



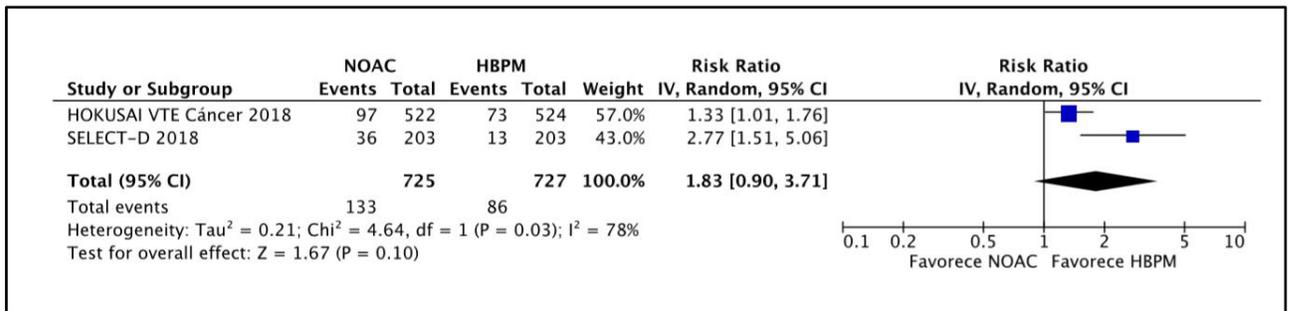
FUENTE: Base de datos Ad hoc

Figura N° 04: Sangrado no mayor clínicamente relevante en ensayos clínicos que comparan la eficacia y seguridad de los NOACs con la HBPM en el tratamiento de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.



FUENTE: Base de datos Ad hoc

Figura N° 05: Sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante en ensayos clínicos que comparan la eficacia y seguridad de los NOACs con la HBPM en el tratamiento de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.



FUENTE: Base de datos Ad hoc

VII. DISCUSIÓN

En este estudio se realiza por primera vez la revisión sistemática y metaanálisis solo de ensayos clínicos publicados hasta la fecha que comparan directamente los NOACs en el tratamiento de TEV en pacientes con cáncer versus el tratamiento de primera línea que es la HBPM. Se realizó un análisis de datos de 2 ensayos clínicos que incluyó más de 1500 pacientes (19) (20).

Esta investigación sugiere que los NOACs están asociados a una reducción del 36% de riesgo de recurrencia de TEV en pacientes con cáncer. Esto es consistente con los datos estadísticos de los estudios con los que se dispone hasta este momento. Un metaanálisis del 2018 (26), donde se analizó 7 ensayos clínicos, dentro de los cuales se incluyó también al estudio Hokusai VTE-cancer, muestra la misma estadística que nuestro estudio, sin embargo, se debe tomar en cuenta que dicho metaanálisis se realizó comparando los NOACs no sólo con HBPM sino también con warfarina. Ang Li et al. en el 2018 también, encontraron que los NOACs (42/725) se asociaban a menor incidencia de recurrencia de TEV en comparación con HBPM (64/727) (RR: 0.65; IC95%: 0.42–1.01; I^2 : 17%) (27).

Por otro lado, nuestro estudio demuestra que existe un aumento significativo de riesgo de sangrado en los pacientes tratados con NOACs, en comparación con los pacientes tratados con HBPM, lo cual también concuerda con las evidencias actuales. Ang Li et al. describen mayor incidencia de sangrado mayor en el grupo de los NOACs (RR: 1.74; IC95%: 1.05–2.88; I^2 : 0%) (27). Mientras que Majed S. et al. no encontraron diferencia significativa (RR:1.31; IC95%: 0.71–2.44) con moderada heterogeneidad entre los estudios (I^2 = 25.1%) (26).

En cuanto a las otras dos variables medidas que son sangrado no mayor clínicamente relevante y sangrado total (sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante) existe una mayor incidencia de casos en el grupo de los NOAC, sin embargo, las diferencias en ambos grupos no son significativas y se muestra alta heterogeneidad entre los estudios. Estos resultados son semejantes a los obtenidos en los metaanálisis anteriormente mencionados. Majed S. et al. encontró una incidencia similar de sangrado total entre el grupo de los NOAC comparado con HBPM o warfarina (RR: 1.00; IC95%: 0.75–1.33) con heterogeneidad moderada ($I^2 = 38\%$) (26) y Ang Li et al. encontró mayor incidencia de SNMCR en el grupo de los NOAC (RR: 2.31; IC95%: 0.85–6.28; $I^2: 78\%$) (27).

Se debe tener en cuenta que en el estudio Hokusai VTE-cancer el mayor número episodios de sangrado mayor relacionados con los NOAC se da en los pacientes con cáncer gastrointestinal. El análisis de subgrupos mostró una interacción significativa entre el tratamiento con edoxabán y el aumento del sangrado mayor en pacientes con cánceres gastrointestinales (19). De igual forma, el ensayo SELECT-D dejó de reclutar pacientes con cánceres gastroesofágicos por recomendación del Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos (DSMB por sus siglas en inglés) debido a un sangrado gastrointestinal mayor de lo esperado (20). El único estudio observacional que solo incluyó a todos los pacientes con cáncer gastrointestinal también informó una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores (28). Si bien en nuestro estudio no teníamos suficientes datos para poder realizar un metaanálisis de subgrupos dedicado para pacientes con y sin cáncer

gastrointestinal, esto se debe realizar en futuras investigaciones, a fin de mejorar la selección de pacientes en nuevos ensayos.

Otro punto a tener en cuenta es que en el ensayo Hokusai VTE-cancer, la mediana de duración del tratamiento asignado fue más corta con dalteparina que con edoxabán, lo que puede haber influido en la eficacia relativa de los dos tratamientos. Sin embargo, esta diferencia se debió principalmente al inconveniente del uso de dalteparina subcutánea en comparación con edoxabán oral, lo que demuestra la conveniencia de la terapia oral en este contexto (19). En comparación con las HBPM, el uso de NOAC en pacientes con cáncer podría ser beneficioso para aquellas personas que tienen problemas con la administración parenteral, lo que podría mejorar la adherencia al tratamiento, respaldada por un estudio que mostró que los pacientes que estaban recibiendo HBPM tenían menor tasa de persistencia en comparación con rivaroxabán. A los 6 y 12 meses, las tasas de persistencia en la terapia fueron 37 y 21% respectivamente en el grupo de HBPM en comparación con 61 y 36% en el grupo de rivaroxabán (29). Además, existen algunos estudios publicados que miden cómo los anticoagulantes afectan la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes. Prins y col. demostró que los pacientes con cáncer que han sido tratados con rivaroxabán informaron una mayor satisfacción con el anticoagulante en comparación con HBPM o warfarina (30). Además, hay un ensayo controlado aleatorio en fase III en curso para evaluar la satisfacción de los pacientes con cáncer tratados con rivaroxabán en comparación con HBPM (31). Estos estudios darán mayor información sobre la satisfacción del paciente con respecto al anticoagulante utilizado, que podría afectar la decisión de los pacientes y de los

médicos tratantes, lo cual debería ser tomado en cuenta al momento de seleccionarse el anticoagulante adecuado ya que posee un impacto significativo en la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Las limitaciones de este estudio incluyen el número muy limitado de ensayos clínicos analizados. Esto puede ser debido a que durante la búsqueda de artículos no se tuvo acceso a grandes bases de datos que requerían suscripción pagada. Sin embargo, ambos estudios incluidos no muestran heterogeneidad en el análisis de las dos variables de desenlace más importantes que son recurrencia de TEV y sangrado mayor. Otra limitación de este estudio es que sólo se ha podido evaluar dos tipos de NOAC (rivaroxabán y edoxabán), por lo que no está claro que nuestros resultados puedan extrapolarse a otros tipos de NOAC como apixabán o dabigatrán. Por último, si bien en ambos estudios se incluyeron pacientes con cáncer avanzado, existieron muy pocos pacientes con neoplasias hematológicas y los pacientes que esperaban tener un mayor riesgo de sangrado (trombocitopenia) fueron excluidos de estos ensayos. Por lo que se requiere mayores estudios en los que se evalúe el riesgo y los beneficios según los tipos de cáncer o en poblaciones especiales.

VIII. CONCLUSIONES

1. Los NOAC (rivaroxabán y edoxabán) tienen mayor eficacia en prevenir la recurrencia de eventos tromboembólicos en comparación con HBPM en el tratamiento de TEV en pacientes con cáncer activo.
2. Los NOAC (rivaroxabán y edoxabán) tienen seguridad comparable con HBPM en cuanto a sangrado total en el tratamiento de TEV en pacientes con cáncer activo.
3. Los NOAC (rivaroxabán y edoxabán) están asociados a un incremento en el riesgo de sangrado mayor en comparación con HBPM el tratamiento de TEV en pacientes con cáncer activo.
4. Los NOAC (rivaroxabán y edoxabán) tienen mayor tendencia a producir sangrado no mayor clínicamente relevante en comparación con HBPM el tratamiento de TEV en pacientes con cáncer activo.

IX. RECOMENDACIONES

1. Futuros ensayos clínicos que comparen directamente los NOACs en el tratamiento de TEV en pacientes con cáncer versus el tratamiento de primera línea (HBPM) deben realizarse, a fin de que nuevos metaanálisis de dichos ensayos puedan tener mayor poder estadístico.
2. Otra recomendación para los futuros metaanálisis a realizarse, sería realizar la búsqueda de artículos incluyendo otras grandes bases de datos disponibles que no pudieron utilizarse en esta investigación, como lo son SCOPUS y EMBASE. Esto podría proporcionar un mayor número de estudios incluidos, lo que se traduciría en mayor poder estadístico.
3. Los nuevos estudios a realizarse deberían incluir el análisis por subgrupos según el tipo de cáncer y tipo de terapia contra el cáncer, los cuales pueden influir en los resultados de los estudios.
4. Las actualizaciones de las guías de práctica clínica sobre el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer deben tomar en cuenta los resultados de este y otros estudios en curso que muestran mayor eficacia de los NOAC, con el fin de incluirlo como terapia de primera línea al igual que la HBPM.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev.* enero de 2014;28(1):1-8.
2. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E, Rocha E. Potential role of new anticoagulants for prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:207-28.
3. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *The Oncologist.* enero de 2014;19(1):82-93.
4. Khorana AA. Cancer and Coagulation. *Am J Hematol.* mayo de 2012;87(Suppl 1):S82-7.
5. Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J.* octubre de 2006;82(972):642-8.
6. den Exter PL, Kooiman J, van der Hulle T, Huisman MV. New anticoagulants in the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* junio de 2013;26(2):163-9.
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* febrero de 2016;149(2):315-52.
8. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de junio de 2013;31(17):2189-204.
9. Lyman GH, Bohlke K, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract.* 14 de abril de 2015;11(3):e442-4.
10. Mandalà M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* septiembre de 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
11. [citado 25 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf

12. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, 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.* octubre de 2016;17(10):e452-66.
13. Gerotziafas GT, Mahé I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag.* 13 de junio de 2014;10:423-36.
14. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 23 de diciembre de 2010;363(26):2499-510.
15. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 5 de abril de 2012;366(14):1287-97.
16. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJM, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH.* julio de 2014;12(7):1116-20.
17. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 24 de junio de 2015;11:967-77.
18. Verso M, Agnelli G, Prandoni P. Pros and cons of new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Intern Emerg Med.* septiembre de 2015;10(6):651-6.
19. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 15 de febrero de 2018;378(7):615-24.
20. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de julio de 2018;36(20):2017-23.
21. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* septiembre de 2018;118(9):1668-78.
22. Barrios D, Jara-Palomares L, Jiménez D. Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer: un reto para los clínicos. *Arch Bronconeumol.* 1 de julio de 2018;54(7):359-60.

23. Phelps MK, Wiczer TE, Erdeljac HP, Van Deusen KR, Porter K, Philips G, et al. A single center retrospective cohort study comparing low-molecular-weight heparins to direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer - A real world experience. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 1 de enero de 2018;1078155218757856.
24. Simmons B, Wysokinski W, Saadiq RA, 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*. 4 de abril de 2018;
25. Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, Holmstrom B, Nanjappa S, Ma Z, et al. The Efficacy and Safety of Rivaroxaban and Dalteparin in the Treatment of Cancer Associated Venous Thrombosis. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus*. julio de 2018;34(3):530-4.
26. Al Yami MS, Badreldin HA, Mohammed AH, Elmubark AM, Alzahrani MY, Alshehri AM. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with active malignancy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. agosto de 2018;46(2):145-53.
27. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 1 de enero de 2019;173:158-63.
28. Seo S, Ryu M-H, Kang Y-K, Kim K-P, Chang H-M, Ryoo B-Y, et al. Oral rivaroxaban versus subcutaneous low molecular weight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with upper gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic cancer. *Ann Oncol [Internet]*. 1 de octubre de 2016 [citado 12 de agosto de 2019];27(suppl_6). Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/695P/2799442
29. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14-22.
30. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 1 de octubre de 2014;1(1):e37-46.
31. Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 12 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583191>.

XI. ANEXOS

ANEXO N° 01

TABLAS DE EXTRACCIÓN DE DATOS: Características de los estudios

Nombre del estudio	Año	Diseño de estudio y fase	N° pacientes analizados	N° pacientes analizados que usaron NOAC	N° pacientes analizados que usaron HBPM
SELECT-D	2018	Ensayo clínico Fase III	406	203	203
Hokusai VTE-cancer	2017	Ensayo clínico Fase III	1046	522	524

Edad media (grupo NOAC)	Sexo masculino (%)	Tipo de NOAC usado	Dosis de NOAC	Tipo de HBPM	Dosis de HBPM
67	52.7	Rivaroxabán	15mg dos veces al día por 3 semanas seguido de 20mg diarios hasta los 6 meses	Dalteparina	200UI/kg al día por 1 mes seguido de 150UI/kg al día por 5 meses.
64.3	51.6	Edoxabán	60mg al día por 12 meses	Dalteparina	200UI/kg al día por 1 mes seguido de 150UI/kg al día por 11 meses.

Metástasis (%)	Tipo de TEV (%)	Terapia para el cáncer (%)	Historia previa de TEV (%)	Duración del estudio
58%	TVE Síntomático: 48% TVP:27% TP con o sin TVP:73% TEV incidental:52%	69%	78.80%	6 meses
52.90%	TVE Síntomático: 68% TVP:37.2% TP con o sin TVP: 62.8% TEV incidental:32%	72.30%	10.70%	12 meses

ESTUDIO	Eficacia					
	NOAC			HBPM		
	Eventos	Total	Porcentaje	Eventos	Total	Porcentaje
SELECT-D	8	203	3.9	18	203	8.8
HOKUSAI VTE Cancer	41	522	7.9	59	524	11.3

ESTUDIO	Seguridad: Sangrado mayor					
	NOAC			HBPM		
	Eventos	Total	Porcentaje	Eventos	Total	Porcentaje
SELECT-D	11	203	5.4	6	203	2.9
HOKUSAI VTE Cancer	36	522	6.9	21	524	4

ESTUDIO	Seguridad: Sangrado no mayor clínicamente relevante					
	NOAC			HBPM		
	Eventos	Total	Porcentaje	Eventos	Total	Porcentaje
SELECT-D	25	203	12.3	7	203	3.4
HOKUSAI VTE Cancer	76	522	14.6	58	524	11.1

ESTUDIO	Seguridad: Sangrado total (sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante)					
	NOAC			HBPM		
	Eventos	Total	Porcentaje	Eventos	Total	Porcentaje
SELECT-D	36	203	17.7	13	203	6.4
HOKUSAI VTE Cancer	97	522	18.6	73	524	13.9

ANEXO N° 02

TABLA DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO DEL ESTUDIO HOKUSAI VTE-CANCER

ITEM	EVALUACIÓN	APOYO PARA LA VALORACIÓN
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	ALTO RIESGO	Cita: “La aleatorización se realizó con el uso de un sistema interactivo basado en la web, con la estratificación según si existen factores de riesgo de hemorragia y si el paciente cumple los criterios para recibir una dosis más baja de edoxabán”.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	BAJO RIESGO	Cita: “Un solo médico independiente, que desconocía las asignaciones de tratamiento, revisó los datos de todos los pacientes inscritos”
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	ALTO RIESGO	Cita: “el régimen terapéutico quedó a criterio del médico tratante”.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	BAJO RIESGO	No influye en los resultados.
Manejo de los datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste)	BAJO RIESGO	No datos de resultados faltantes.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	BAJO RIESGO	Cita: “El protocolo y los documentos que lo acompañan están disponibles con el texto completo de este artículo en NEJM.org”.

TABLA DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO DEL ESTUDIO SELECT-D

ITEM	EVALUACIÓN	APOYO PARA LA VALORACIÓN
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	ALTO RIESGO	Cita: “Los pacientes fueron asignados al azar de manera centralizada por teléfono a la Unidad de Ensayos Clínicos de Warwick. Los pacientes que dieron su consentimiento fueron asignados aleatoriamente en una proporción uno a uno utilizando un algoritmo de minimización basado en computadora con estratificación por etapa de la enfermedad recuento basal de plaquetas, tipo de TEV y riesgo de coagulación por tipo de tumor”.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	ALTO RIESGO	Cita: “El personal del ensayo, los participantes y los investigadores no estaban cegados a la asignación del tratamiento”
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	BAJO RIESGO	Cita: “El personal del ensayo, los participantes y los investigadores no estaban cegados a la asignación del tratamiento.”. No influye en la investigación.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	BAJO RIESGO	Cita: “los investigadores no estaban cegados a la asignación del tratamiento.” No influye en los resultados.
Manejo de los datos de resultado incompleto (sesgo de desgaste)	BAJO RIESGO	No datos de resultados faltantes.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	BAJO RIESGO	Cita: “Después de la aprobación de los comités de ética en el Reino Unido y de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios, cada centro aprobó el protocolo de estudio.”