



REVISIÓN

Uso de los anticoagulantes orales de acción directa en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y actualización en los pacientes con cáncer

Use of direct-acting anticoagulants in venous thromboembolic disease and update in patients with cancer

Autores: López Miguel P¹, Almonte Batista W¹, Gutiérrez González N¹, Hurtado Fuentes A¹, Sánchez Villar C¹, García Guerra JA²

¹Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

²Sección de Neumología. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

Resumen:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) se relaciona con una mortalidad y morbilidad considerables. El tratamiento fundamental ha sido el uso de las heparinas de bajo peso molecular junto a los antagonistas de la vitamina K, en donde la evidencia científica ha demostrado la eficacia y seguridad suficientes en el tratamiento y la prevención secundaria de la ETEV. No obstante, dicho tratamiento no está exento de complicaciones como el riesgo hemorrágico elevado a corto y largo plazo, la inconveniencia del tratamiento parenteral para el paciente, la necesidad de monitorización y las abundantes interacciones farmacológicas, que llegan a limitar la calidad de vida de forma considerable. Es por ello por lo que el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ofrecen una alternativa eficaz y segura en los pacientes con ETEV respecto al tratamiento estándar, en pacientes sin cáncer. Sin embargo, en pacientes con cáncer, en donde el riesgo de recurrencia y sangrado es mucho mayor, la evidencia de los ACOD es todavía escasa.

Palabras clave: anticoagulantes orales de acción directa; enfermedad tromboembólica venosa; tromboembolia pulmonar; cáncer; heparina bajo peso molecular; antagonista de la vitamina K.

Resume:

The venous thromboembolic disease (VTED) is associated with an important increase of morbidity and mortality. The main treatment has always been the Low-molecular-weight heparin and vitamin K antagonist, where scientific evidence has shown enough efficacy and safety in the treatment and secondary prevention of VTED. However, this treatment is not exempt of complications such as elevated short and long term hemorrhagic risk, the inconvenience of parenteral treatment for the patient, the need for monitoring and all the pharmacological interactions, which limit considerably the quality of life. It is because of that the use of direct-acting oral anticoagulants (DOACs), offer an effective and safe alternative in patients with VTED compared to standard treatment, in patients without cancer. Nevertheless, in patients with cancer where is increased the risk of recurrence and bleeding, the evidence for (DOACs), is still poor.

Keywords: direct-acting oral anticoagulants; venous thromboembolic disease; pulmonary thromboembolism; cancer; low-molecular-weight heparin; vitamin K antagonist.

Introducción:

En la actualidad son cuatro los fármacos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea del Medicamento (AEM) para la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV): rivaroxabán (Xarelto®), apixabán (Eliquis®), dabigatrán (Pradaxa®) y edoxabán (Lixiana®). La disponibilidad de estos fármacos ha supuesto un avance y un cambio importante en el tratamiento de esta enfermedad. La amplia evidencia científica que existe en la actualidad ha demostrado un mayor perfil de seguridad y una eficacia similar de estos fármacos con respecto al uso de la terapia convencional con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes sin cáncer¹. La comodidad de su uso y la no necesidad de moni-

torización influye para que los pacientes con ETEV prefieran el uso de los ACOD en lugar de los AVK, sin embargo, en España, el problema que supone la no financiación y el elevado coste de estos fármacos para la ETEV está provocando que su uso esté muy por debajo respecto al resto de los países europeos, siendo hoy por hoy el único país de Europa donde no se encuentran financiados. Tanto los ACOD como las HBPM ofrecen una mayor estabilidad de la anticoagulación desde su inicio que los AVK, pero ninguno de los cuatro fármacos ha demostrado ser superior en cuanto a la prevención de recurrencia de la ETEV respecto al tratamiento estándar². Hoy en día, a pesar de que todavía falta evidencia científica en los pacientes con cáncer, existen estudios que han demostrado que estos fármacos son tan efectivos y con similar o mejor perfil de seguridad que la terapia convencional, teniendo en cuenta el beneficio/riesgo que

implica su uso en esta población. Los ensayos clínicos que están en marcha nos podrán dar respuesta a la incertidumbre que todavía existe en los pacientes con cáncer activo y ETEV, tanto en la fase inicial como a largo plazo³.

Características generales y manejo en la ETEV:

Rivaroxabán, apixabán y edoxabán son inhibidores directos del factor Xa, al que se unen directamente bloqueando su interacción con sus sustratos. El dabigatrán es un inhibidor reversible de la trombina, a la que se une con alta afinidad. Presentan importantes ventajas comparados con la terapia convencional, dado que tienen pocas interacciones farmacológicas, no requieren monitorización de forma rutinaria, tienen un rápido inicio de acción, presentan pocas interacciones con alimentos, no precisan tratamiento puente con HBPM, presentan tasas de sangrado menor o igual a los AVK y son costes eficaces. Sin embargo su uso no está exento de inconvenientes como su precio, que es elevado (85-90 €/mes), algunos se deben administrar dos veces al día y no hay métodos de monitorización validados y, además, todos ellos tienen eliminación renal, lo cual implica un aumento del efecto anticoagulante en los casos con insuficiencia renal

(los pacientes con filtrado glomerular (FG) <30ml/min quedan excluidos en la mayoría de los ensayos clínicos por el aumento del riesgo de sangrado que supone el uso de estos fármacos). A pesar de que tienen menos interacciones farmacológicas que los AVK, los ACOD son sustratos del sistema de permeabilidad de la glucoproteína P (gp-P), que se encuentra en la superficie del riñón, hígado, cerebro y tracto gastrointestinal, favoreciendo la absorción y la eliminación en el transporte de los fármacos, por lo que todos los inductores del sistema de transporte intracelular gp-P, como la rifampicina, carbamacepina, fenitofina, fenobarbital o hierba de San Juan, disminuirán los niveles plasmáticos de los ACOD y todos los que inhiban el sistema gp-P, como es el caso del ketocanazol, itraconazol, claritromicina, verapamilo, dronedarona, quinidina o inhibidores de las proteasas para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, aumentarán su concentración⁴. Al igual ocurre con la vía del Citocromo p-450 (CYP3A4). Se desaconseja el uso de dabigatrán en los pacientes con FG <30 ml/min. En la tabla 1 se reflejan las dosis normales, ajustadas a la edad, según las diferentes etapas del tratamiento y la función renal del paciente, así como las interacciones farmacológicas que pueden influir en su concentración.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Tratamiento inicial y a largo plazo	- 150 mg/12h precedido de HBPM 5-7 días (no solapar) - 110 mg/12h · Edad >80 años · FG 50-30ml/min	- 15 mg/12h 21 días, continuar con 20 mg/24h - 15 mg/24h (FG 50-15 ml/min)	- 10 mg/12h 5-7 días, continuar con 5 mg/12h - 2,5 mg/12h · Edad >80 años · Peso <60 kg · FG 50-15 ml/min	- 60 mg/24h precedido de HBPM 5-7 días (no solapar) - 30 mg/24h · Peso <60 kg · FG 50-15 ml/min
Interacciones	gp-P	CYP3A4 gp-P	CYP3A4 gp-P	gp-P
FG <30 ml/min	No usar	Beneficio/riesgo	Beneficio/riesgo	Beneficio/riesgo
FG <15ml/min		No usar	No usar	No usar

Tabla 1. Dosis normales, ajustadas a la edad, según las diferentes etapas del tratamiento y la función renal del paciente. Interacciones farmacológicas

En el caso del apixabán, rivaroxabán y edoxabán es aconsejable realizar una valoración exhaustiva del beneficio/riesgo cuando el FG <30ml/min y tener en cuenta los fármacos que pueden interactuar mediante la vía del CYP3A4 y la gp-P. Para los pacientes que se encuentren con AVK y se pretenda cambiar el tratamiento a los ACOD, se recomienda la introducción del tratamiento cuando el INR <2 (*International Normalized Ratio*). No obstante, es importante comprobar la adherencia al tratamiento con AVK, ya que el incumplimiento hace que estos pacientes no sean buenos candidatos para tomar ACOD debido a su corta acción y la falta de una toma del fármaco aumenta el riesgo de eventos trombóticos con respecto a los anticoagulantes de acción larga como los AVK. Para cambiar de HBPM a un ACOD, se debe poner dentro de las primeras dos horas del momento de la próxima dosis programada de HBPM. Si se utiliza heparina no fraccionada, se debe introducir el ACOD después de parar la perfusión. En caso de edoxabán introducir 4 horas después de detener la perfusión. Si hay que pasar de ACOD a AVK, como norma general, se debe detener el ACOD y comenzar con HBPM+AVK hasta conseguir un INR ≥ 2 . En el caso de dabigatrán se puede solapar la dosis con el AVK durante 3 días cuando

el FG >50 ml/min y dos días con un FG 49-30ml/min, deteniendo el tratamiento cuando el INR ≥ 2 . También, en el caso del edoxabán, para una dosis de 60 mg, se puede reducir a 30 mg y comenzar con AVK de forma concomitante y para una dosis de 30 mg reducir a 15mg y comenzar con AVK, retirando el edoxabán cuando el INR ≥ 2 . Para rivaroxabán y apixabán se debe detener el tratamiento y comenzar con AVK+HBPM cuando estuviera programada la próxima dosis de ACOD y hacer terapia puente hasta que el INR ≥ 2 ⁴. La decisión de cuándo interrumpir el tratamiento con ACOD a la hora de realizar una intervención, al tener una farmacocinética predecible, se debe tener siempre en cuenta la función renal y el riesgo hemorrágico. Por lo general, para el edoxabán, apixabán y rivaroxabán, en los pacientes con bajo riesgo hemorrágico y un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min, es suficiente con retirarlos 48 horas antes y considerar terapia puente si el riesgo tromboembólico es elevado.

En la actualidad existen dos antídotos aprobados: el idarucizumab (Praxbind®), anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán con alta afinidad inhibiendo su efecto, el cual se aprobó en octubre de 2015 por la FDA y la AEM⁵, y el andexanet alfa, porción de

proteína purificada del factor Xa obtenido por recombinación genética, que tiene la capacidad de fijarse a los inhibidores de factor Xa (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) y que se aprobó en mayo de 2018 por la FDA de forma anticipada ante la necesidad de una reversión urgente de la anticoagulación debida a una hemorragia incontrolada o potencialmente mortal, pero todavía no está aprobado por la AEM, dado que no existe suficiente evidencia científica sobre su uso en pacientes con hemorragia intracraneal. En este momento todavía está en marcha un ensayo clínico en fase IV (ClinicalTrials.gov, NCT03661528) que demuestre la eficacia y seguridad del andexanet alfa en esta población⁶.

Anticoagulantes orales de acción directa en la ETEV:

Los estudios científicos han demostrado que tanto los ACOD como las HBPM ofrecen una estabilidad de la anticoagulación mayor que los AVK, tanto durante la etapa inicial (5-7 primeros días) como a largo plazo (primeros 3 meses). Son seis los ensayos clínicos en fase III realizados con dabigatrán (RE-COVER y RE-COVER II)^{7,8}, rivaroxabán (EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE)^{9,10}, apixabán (AMPLIFY)¹¹ y edoxabán (Hokusai-VTE)¹² que han comparado la eficacia y seguridad de los ACOD con los AVK y, a pesar de que no han demostrado superioridad en cuanto a la reducción de recidivas respecto a la terapia convencional (HBPM/AVK), sí han demostrado un mayor perfil de seguridad respecto al riesgo hemorrágico y es aquí donde radica su importancia en el manejo de la ETEV. En la actualidad, en los pacientes sin cáncer, las guías clínicas de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en su última actualización de 2016, aconsejan el uso de los ACOD en la fase inicial y a largo plazo como tratamiento de primera línea en lugar de los AVK^{13,14}. Estos estudios fueron diseñados para valorar la no inferioridad en la eficacia del tratamiento de los pacientes con ETEV, por lo que se incluyeron muy pocos pacientes con cáncer y, a pesar de que el análisis de este subgrupo objetivó una disminución del riesgo de recurrencia a favor de los ACOD¹⁵, no se pueden extrapolar los resultados de estos estudios a esta población. Es por ello que, ante la falta de evidencia científica, es necesaria la realización de ensayos clínicos que demuestren la eficacia y seguridad de los ACOD en el cáncer activo.

El tiempo mínimo de tratamiento anticoagulante recomendado que ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia es de 3 meses. Por ello, durante este tiempo es importante mantener una correcta anticoagulación. El riesgo de recidiva varía dependiendo de la presencia o ausencia de factores de riesgo, siendo muy baja en la ETEV provocada (3-15% a los 5 años), por lo que no se recomienda continuar con el tratamiento más allá de los 3 meses. En la ETEV no provocada el riesgo tras retirar la anticoagulación es muy elevado, llegando a alcanzar el 10% el primer año y el 30-40% a los 5 años¹⁶, por lo que continuar con la anticoagulación más allá de los tres meses (tratamiento extendido) tiene como objetivo evitar

las recurrencias tardías. En esta etapa se debe valorar de forma exhaustiva y de manera periódica el riesgo/beneficio que supone la anticoagulación, puesto que las comorbilidades asociadas, la edad, las interacciones farmacológicas y los tratamientos concomitantes, podrían aumentar el riesgo de sangrado en algunos casos. Los ensayos clínicos realizados con los ACOD durante el tratamiento extendido de la ETEV han demostrado que la terapia anticoagulante es significativamente superior en la reducción del riesgo de recurrencia con respecto al placebo a pesar de que el riesgo de sangrado sea mayor, ya que el número de eventos hemorrágicos graves es escaso. El estudio EINSTEIN-EXT⁹ fue el primero que comparó el rivaroxabán 20 mg/día con placebo para el tratamiento extendido. Posteriormente, el estudio RE-SONATE¹⁷, con dabigatrán a dosis 150 mg/12h y el AMPLIFY-EXT¹⁸, con apixabán 5 mg/12h y dosis reducidas de 2,5 mg/12h, también demostraron una eficacia superior en la prevención del riesgo de recurrencia con respecto al placebo. El único estudio que comparó el ACOD con AVK fue el RE-MEDY¹⁷, donde se demostró una eficacia similar del dabigatrán en la prevención del riesgo de recurrencia y un menor riesgo de sangrado. Es en el EINSTEIN-CHOICE¹⁹ donde se demostró la eficacia de la profilaxis secundaria del rivaroxabán con dosis de 20 mg y 10 mg al día, en el tratamiento extendido de la ETEV, que, tras comparar con el ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg al día, se objetivó una disminución del riesgo de recurrencia sin un aumento significativo del riesgo hemorrágico. A raíz de este estudio se aprobó por la FDA en 2017 el uso de 10 mg de Xarelto® en el tratamiento extendido de la ETEV. El edoxabán no ha sido evaluado en la prevención secundaria de la ETEV sin cáncer ni tampoco hay estudios pendientes con este fármaco en clinicaltrials.gov. Una de las limitaciones más importantes de estos ensayos clínicos es la heterogeneidad de la población incluida, que conlleva un importante sesgo de selección, la duración variable del tratamiento extendido en cada uno de los estudios y la falta de comparaciones directas entre los ACOD. Actualmente está en marcha el ensayo clínico internacional fase IV COVET (*Comparison of Oral anticoagulants for Extended Venous Thromboembolism*, NCT03196349), que randomiza en tres grupos a los pacientes con ETEV no provocada y que han llevado tratamiento anticoagulante previamente durante 3-12 meses a recibir rivaroxabán 10 mg, apixabán 2,5mg o warfarina durante el período de un año. El objetivo primario del estudio es comparar la eficacia y seguridad de apixabán y de rivaroxabán en la prevención de la recurrencia y reducción de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes con respecto a la warfarina. Además, como objetivo secundario en este estudio se comparan directamente la eficacia y seguridad de apixabán frente a rivaroxabán. Los resultados están todavía pendientes y está previsto que finalice en 2021²⁰. La AEMPS (agencia española del medicamento y productos sanitarios) publicó en mayo de 2019, a raíz del estudio de *Pengo V et al*²³, la contraindicación de los ACOD en los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) y antecedentes de trombosis, por aumento

del riesgo de eventos tromboticos (ictus, infarto de miocardio), por lo que tampoco se recomienda su administración en los pacientes con SAF y ETEV.

Anticoagulantes orales de acción directa en la ETEV con cáncer activo:

Actualmente no existe suficiente evidencia para aconsejar el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con cáncer activo. Los ensayos clínicos que están en marcha nos podrán dar información sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos en esta población. La embolia pulmonar es la segunda causa de muerte en estos pacientes. El riesgo de recidiva de ETEV en el cáncer llega a alcanzar el 15-20% al año. En la actualidad, las guías clínicas como la ACCP de 2016 recomiendan HBPM como primera línea en lugar de AVK (grado 2B) y de ACOD (grado 2C) en el tratamiento inicial y extendido, tanto si el cáncer está en progresión como si existe enfermedad metastásica o se recibe quimioterapia, y se debe mantener el tratamiento anticoagulante mientras el cáncer esté activo. En la fase de remisión, en la que el cáncer ya no se encuentre activo y el riesgo de recurrencia sea bajo, se puede suspender la HBPM de forma temporal o tratar con anticoagulación oral, según preferencia del paciente. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), en 2015, no aconseja el tratamiento con ACOD. En el metanálisis de *Vedovati et al*³, donde se analizó el subgrupo de pacientes con cáncer activo, se observó una tendencia a la disminución de recurrencia de eventos tromboticos y un mayor perfil de seguridad respecto al número de eventos hemorrágicos a favor de los ACOD, en comparación a la terapia convencional con AVK. La morbimortalidad que conlleva el riesgo de recurrencia y el aumento de eventos hemorrágicos en el cáncer contribuye de forma muy significativa a empeorar el pronóstico de estos pacientes, favoreciendo el aumento de ingresos hospitalarios, mayor limitación funcional y un deterioro progresivo de la calidad de vida. El tratamiento con HBPM más allá de los 3-6 meses limita mucho la actividad cotidiana del paciente, ya que la necesidad de una inyección subcutánea diaria, junto a las comorbilidades añadidas, hacen que en muchas ocasiones se abandone el tratamiento. Hasta un 50% de los pacientes pierden la adherencia al mismo a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, con el consiguiente riesgo de recidiva²¹.

Se han diseñado estudios de no inferioridad, como el ensayo clínico HOKUSAI-VTE Cancer²², donde se valora la eficacia y seguridad del edoxabán con respecto al tratamiento estándar con HBPM (dalteparina). Se randomizaron 1050 pacientes con cáncer activo y ETEV sintomático o incidental y se realizó el seguimiento durante 6 meses a 1 año. En los resultados se objetivó que el tratamiento con edoxabán no es inferior al tratamiento con dalteparina, pero el riesgo de sangrado sí fue mayor en los pacientes con edoxabán, sobre todo en los pacientes con cáncer gastrointestinal. Tras los resultados de los ensayos clínicos EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE, dada la escasez de datos sobre el uso de rivaroxabán en los pacientes con cáncer, surge el programa internacional

CALLISTO²³ (*Cancer Associated thrombosis exploring solutions for patients through Treatment and Prevention with Rivaroxaban*), para responder a las cuestiones sobre la eficacia y seguridad del rivaroxabán con respecto al tratamiento estándar con HBPM, poder valorar cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante, ver la posibilidad de utilizar una dosis alternativa que mejore el beneficio/riesgo de la anticoagulación a largo plazo y analizar la satisfacción, preferencias y calidad de vida en esta situación. Dentro del programa CALLISTO para el tratamiento de la ETEV se incluyen los ensayos clínicos en fase III SELECT-D, CASTA-DIVA, CONKO-011 y COSIMO. El SELECT-D²⁴ es un estudio piloto de 400 pacientes multicéntrico, randomizado y abierto, realizado en Reino Unido, donde los pacientes con cáncer activo y ETEV son reclutados a recibir rivaroxabán 20 mg/día o dalteparina 200 UI/kg/día durante un mes seguido de 150 UI/kg/día durante 6 meses. El objetivo primario del estudio fue la recurrencia y el objetivo secundario los eventos hemorrágicos. Se observó una disminución del riesgo de recurrencia en el grupo del rivaroxabán, pero se produjo un porcentaje mayor de sangrado, sobre todo en el grupo de pacientes con neoplasia esofágica, resultados similares al HOKUSAI-VTE Cancer. El ensayo clínico CONKO-011²⁵ es un estudio en marcha, multicéntrico de 450 pacientes, abierto y prospectivo, realizado en Alemania, que evalúa la satisfacción del tratamiento con rivaroxabán vs HBPM en pacientes con cáncer activo, expectativa de vida ≥ 6 meses y un *performance status* (PS) $\geq 70\%$ según la escala de Karnofsky. La satisfacción del tratamiento se evalúa según el cuestionario de la ACTS (*Anti Clot Treatment Scale*). En el CASTA-DIVA²⁶ se randomiza a 200 pacientes con cáncer y ETEV a recibir rivaroxabán o dalteparina durante 3 meses. El objetivo primario es analizar el riesgo de recurrencia y el secundario valorar el riesgo de hemorragia grave, clínicamente no grave y la mortalidad. Este estudio todavía no ha finalizado. Uno de los estudios de satisfacción que se encuentra en marcha, al igual que el CONKO-011, es el COSIMO²⁷ (*Cancer associated Thrombosis patient reported outcomes with rivaroxaban*). El objetivo principal es analizar la seguridad y satisfacción del tratamiento de los pacientes con ETEV y cáncer activo que llevan tratamiento con HBPM o AVK con el cambio a rivaroxabán durante 6 meses. El grado de satisfacción y situación funcional se valora mediante el cuestionario de la ACTS y la escala FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*), así como las preferencias del tratamiento del paciente. El estudio *Caravaggio*²⁸ analiza la no inferioridad del apixabán vs dalteparina en el tratamiento de la ETEV de los pacientes con cáncer activo. Es un ensayo multinacional, prospectivo, randomizado y abierto de 1126 pacientes cuyo objetivo principal es valorar el riesgo de recurrencia y el riesgo de eventos hemorrágicos graves durante 6 meses. Se incluyen una gran variedad de cánceres, sin embargo, aunque el tratamiento con ACOD no está contraindicado en el cáncer cerebral o metástasis cerebrales, éstos no han sido incluidos, al igual que ocurre con la leucemia, por lo que los resultados preliminares no se

pueden extrapolar a este grupo de pacientes. En este trabajo se objetivó que el apixabán no es inferior a la dalteparina respecto al riesgo de recurrencia. En este sentido cabe destacar también el ensayo clínico ADAM-VTE²⁹, donde el riesgo de recurrencia y de sangrado fue significativamente menor con el apixabán y, además, se asoció a una mejor calidad de vida que con dalteparina. Estos dos ensayos clínicos aportan un gran potencial sobre el uso del apixabán, que puede ayudar a mejorar el manejo de la anticoagulación en la ETEV con cáncer activo. Como ya se pudo observar en el estudio AMPLIFY, el apixabán fue el único ACOD que no se asoció a un aumento del sangrado gastrointestinal. Esto tiene implicaciones importantes para los pacientes con este tipo de cáncer en la práctica clínica, ya que en el HOKUSAI-VTE Cancer se produjo un aumento del riesgo de sangrado para el grupo del edoxabán, por lo que si el sangrado asociado a apixabán del estudio *Caravaggio* fuera tan elevado como el observado en el HOKUSAI-VTE Cancer, este hallazgo implicaría definitivamente que los pacientes con neoplasia gastrointestinal no deberían tomar ACOD. Así pues, el meta-análisis de *Ang Li et al*³⁰, que analiza dos de los estudios más importantes en cáncer y ETEV, el SELECT-D (rivaroxabán) y el HOKUSAI-VTE Cancer (edoxabán), demuestra claramente que estos dos anticoagulantes son más efectivos que la HBPM en la prevención de las recurrencias, pero producen un aumento significativo de los eventos hemorrágicos en los pacientes con cáncer gastrointestinal, por lo que se aconseja extremar la precaución con los ACOD. Los resultados del estudio *Caravaggio* serán importantes para valorar si con el apixabán el riesgo de hemorragia es mucho menor respecto al edoxabán y al rivaroxabán. Hasta ahora todavía no hay resultados de estudios que comparen directamente los ACOD en pacientes con cáncer, sin embargo, recientemente, el estudio de *Wysokinski WE et al*³¹, que se encuentra pendiente de publicación, compara directamente 1057 pacientes con ETEV y cáncer activo que han llevado tratamiento con apixabán, rivaroxabán o enoxaparina durante los primeros 14 días tras el diagnóstico y por un período mínimo de 3 meses, analizan el riesgo de recurrencia y de hemorragia grave, siendo similar en todos los pacientes. Este es el primer estudio en el que se observa menor mortalidad con rivaroxabán comparado con apixabán y enoxaparina, lo cual tiene una mayor relevancia, ya que los pacientes con expectativa de vida corta o con comorbilidades asociadas que normalmente son excluidos de los estudios, aquí sí fueron incluidos.

La ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) y el SSC (*Scientific and Standardization Committee*)³² aconsejan, de forma individualizada y tras decisión consensuada con el paciente, utilizar un ACOD como primera línea en pacientes con ETEV agudo y cáncer activo con bajo riesgo de sangrado y con escasas interacciones farmacológicas, pudiendo utilizar la HBPM como segunda opción. Se podría tratar con ACOD como segunda opción en caso de no existir interacciones farmacológicas. Se debe pautar tratamiento con HBPM como primera línea en pacientes con alto riesgo

de sangrado y cáncer activo gastrointestinal, al igual que en el caso de riesgo de hemorragia en el tracto genitourinario, portadores de tubos de nefrostomía, úlcus gástrico, gastritis, esofagitis o colitis ulcerosa.

En las últimas recomendaciones de la guía de consenso de la ESC (*European Society Cardiology*) en colaboración con la ERS (*European Respiratory Society*) publicadas en agosto de 2019, tanto el edoxabán (nivel de evidencia B) como el rivaroxabán (nivel de evidencia C), se pueden considerar ya como una alternativa a la HBPM en el tratamiento de los pacientes con cáncer, excepto en el caso del gastrointestinal³⁴, ya que este último se ha asociado a un elevado riesgo de sangrado según la evidencia científica actual.

Conclusiones:

Según las recomendaciones actuales de las guías clínicas, los ACOD son en la actualidad el tratamiento de primera línea para la ETEV sin cáncer. Se debe evaluar de forma periódica el riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante con ACOD más allá de los tres meses, según el tipo de evento de la ETEV (provocado/no provocado), interacciones farmacológicas y comorbilidades asociadas. Su uso facilita el manejo terapéutico de la ETEV, mejora la adherencia y conlleva una mayor estabilidad de la anticoagulación a largo plazo. Los últimos estudios han demostrado que pueden ser una opción de tratamiento de eficacia similar o superior y con mayor perfil de seguridad respecto a la terapia convencional en los pacientes con cáncer activo. Se puede ofrecer una terapia individualizada según la última actualización de las guías de la ISTH de 2018 y de la ESC/ERS (2019). Los ensayos clínicos en marcha nos darán respuesta en un futuro cercano a la incertidumbre que todavía existe sobre su utilidad y permitirán poder valorar con más exactitud la evidencia de los ACOD en los pacientes con ETEV y cáncer activo.

Bibliografía:

1. Fox BD, Khan SR, Langleben D, *et al.* Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012; 345: e7498.
2. Castellucci LA, de Wit K, Garcia D, *et al.* Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018 2; 529-534.
3. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer. *Chest* 2015;147(2): 475-483.
4. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, *et al.* Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2016. Jan ;41 (1): 206-32.
5. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511-20.
6. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, *et al.* Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373:2413-24.

7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.* RECOVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.*2009; 361(24): 2342-2352
8. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, *et al.* RECOVER II. Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.*2014; 129(7):764-772.
9. Bauersachs R, *et al.* Berkowitz SD, Brenner B, *et al.* EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; Dec 23; 363(26):2499-510.
10. EINSTEIN-PE investigators Büller HR, Prins MH *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of systematic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-2197
11. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, *et al.* AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808
12. Hokusai VTE investigators. Büller HR, Décousus H, *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment os systematic venous thromboembolism. *N Engl J Med.*2013;369(15)-1406-1415.
13. F Uresandi. D. Jimenez. Actualización del Consenso Nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(2):61-62
14. Kearon C, Aki EA, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and expert panel report. *Chest* 2016. Feb: 149(2):315-352.
15. van Es N, Coppens M, Schulman S, *et al.* Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.*2014;124(12):1968-75
16. Kearon C, Iorio A, Palareti G, *et al.* Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2313-5.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.* REMEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.*2013;368: 709-18
18. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368:699-708.
19. Weitz JI *et al.* Lening AWA, Prins MH, *et al.* Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376(13);1211-22.
20. Castellucci LA, de Wit K, Garcia D, *et al.* Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2(3): 529-534.
21. Khorana AA, Yanicelli D, McCrae KR *et al.* Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016. 145: 51-53.
22. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615-24.
23. Bach M, Bauersachs R. Spotlight on advances in VTE management: CALLISTO and EINSTEIN CHOICE. *Thromb Haemost* 2016;116(Suppl 2): S24-S32
24. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, *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* 2018. 36:2017-2023.
25. Rivaroxaban in the Treatment of Venous thromboembolism (VTE) in Cancer Patients: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583191>.
26. Cancer associated thrombosis, a pilot treatment study using rivaroxaban (CASTA-DIVA): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746185>.
27. Cohen AT, Maraveyas A, Beyer-Westenderdorf J, *et al.* COSIMO patients with active cancer changing to rivaroxaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism: a non-interventional study. *Thromb J* (2018): 16-21. NCT02742623.
28. Agnelli G Becattini C, Bauersachs R, *et al.* Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2018;118(9):1688-1678. NCT03045406.
29. Mc Bane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG *et al.* Apixaban, Daletparin, in active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood* 2018;132(suppl 1): 132-421.
30. 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* 2019. Jan ;173: 158-163.
31. Wysokinski WE, Houghton DE, Casanegra AI, *et al.* Comparison of Apixaban to Rivaroxaban and Enoxaparin in Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Am JHematol.* 2019. Aug 4. doi:10.1002/ajh.25604. In press.
32. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, *et al.* Role of direct anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(9): 1891-4.
33. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, *et al.* Rivaroxaban vs warfarin in high- risk patients with antiphospholipid Syndrome. *Blood* 2018; 132(13): 1357-1358.
34. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2019.1-61.