

# Uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con cáncer

**Dra. Eloísa Riva**

*Hematóloga. Profesora Adjunta de Hematología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelAR Hospital Británico. Montevideo, Uruguay*



**Resumen.** *Los pacientes con cáncer están expuestos a riesgo trombótico aumentado.*

*Los anticoagulantes directos (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban y dabigatran) son de elección en diversas circunstancias y la evidencia reciente sugiere que, exceptuando casos particulares, también pueden ser utilizados con seguridad y eficacia en el contexto del cáncer.*

*En este artículo presentamos una revisión de la evidencia actual respecto a su uso en prevención y tratamiento de trombosis venosa profunda en pacientes con cáncer.*

**Abstract.** *Oncology patients are exposed to increased thrombotic risk.*

*Direct oral anticoagulants (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban and dabigatran) are of choice in various circumstances and recent evidence suggests that, with the exception of particular cases, they can also be used safely and effectively in the context of cancer.*

*In this article, we present a review of the current evidence regarding its use in the prevention and treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer.*

**Palabras clave:** anticoagulación, cáncer, tromboembolismo venoso, anticoagulantes orales directos.  
**Key words:** anticoagulation, cancer, venous thromboembolism, direct oral anticoagulants.

## Introducción

El cáncer es una entidad protrombótica, lo que se vincula entre otros factores, a la **expresión de moléculas de adhesión, producción de citoquinas proinflamatorias, micropartículas y factores proangiogénicos**<sup>(1)</sup>.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, con una incidencia estimada en el primer año de 6-8%, variable según el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad.

La ETE condiciona el impacto en la morbimortalidad, la calidad de vida y la continuidad del tratamiento del cáncer.

Alrededor de 15% de los pacientes con cáncer desarrollan uno o más episodios de ETE durante su enfermedad y 1 de cada 5 pacientes con ETE tienen una neoplasia subyacente al momento de la trombosis. Además, el riesgo de recurrencia de la ETE aumenta 3-4 veces respecto al de pacientes no oncológicos.

El tratamiento de la ETE presenta dificultades particulares en estos pacientes, por el riesgo incrementado de sangrado así como las potenciales interacciones de los anticoagulantes con los fármacos antineoplásicos.

## Anticoagulantes en la prevención y tratamiento de la ETE

### Heparinas de bajo peso molecular

Hasta el momento, las guías internacionales para prevención y tratamiento de la ETE en cáncer recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM).

El uso de HBPM tiene **ventajas** como su escasa interacción con fármacos antineoplásicos y su independencia de la absorción oral, con similar respuesta y tasa de sangrado comparado con los antivitamina K. Su principal **desventaja** es la administración subcutánea, que disminuye la adherencia en el tratamiento a largo plazo.

Pese al consenso clínico, las HBPM son subutilizadas en los pacientes con cáncer, fundamentalmente por preferencias del paciente y costo. Los pacientes oncológicos

E-mail: [eloisariva@hotmail.com](mailto:eloisariva@hotmail.com)

suelen tener **mayor riesgo de interrupción y discontinuación de tratamiento anticoagulante** comparados con pacientes no oncológicos<sup>(2,3)</sup>.

### Warfarina

La efectividad de los anticoagulantes anti-vitamina K como la warfarina, se ve condicionada por la marcada **interferencia de la medicación concomitante y la dieta**.

En los pacientes con cáncer, la presencia de vómitos hace poco predecible los niveles de seguridad y eficacia. Si bien tienen la ventaja de su administración oral, requieren de controles paraclínicos seriados<sup>(4-6)</sup>.

### Anticoagulantes orales directos

El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa ha cambiado el paradigma de tratamiento de la ETEV en el contexto del paciente no oncológico.

Su eficacia es similar a la de los antivitamina K con menor tasa de sangrado mayor. Se destaca como **ventajas**:

- su administración oral,
- farmacología predecible,
- dosis fija y
- no requerir monitorización.

Los nuevos anticoagulantes orales son de elección para el tratamiento de la ETEV en el **paciente no oncológico**.

En el paciente oncológico puede haber interacciones con agentes antineoplásicos vía citocromo CYP3A4 y glicoproteína P-gp. En función de ello, las guías actuales para pacientes con cáncer señalan como preferidas a las HBPM para tratamiento de ETEV frente a antagonistas de vitamina K, tanto por el American College of Chest Physicians y la European Society of Cardiology<sup>(7,8)</sup>.

El estudio CLOT que incluyó pacientes con cáncer activo y ETEV de reciente diagnóstico (*trombosis venosa profunda proximal y/o tromboembolismo pulmonar*), los randomizó a recibir **dalteparina** subcutánea (*sc*) por 6 meses comparado con dalteparina *sc* por 5-7 días seguida de un antivitamina K oral (*mayoritariamente warfarina*) por 6 meses. En ese período, el grupo tratado con dalteparina tuvo significativamente **menos recurrencia** de ETEV (9% vs 17%) que los que recibieron anticoagulación oral, sin mayor riesgo de sangrado (*incluyendo sangrado mayor y de cualquier entidad*).

El uso de HBPM redujo 52% el riesgo de muerte a 6 meses comparado con HBPM seguida de antivitamina K oral<sup>(9)</sup>.

### Tratamiento de ETEV en pacientes con cáncer

El uso de los anticoagulantes directos en pacientes con cáncer ha sido tema de recientes investigaciones.

El ensayo HOKUSAI-VTE comparó **edoxaban** contra dalteparina en el tratamiento de 1046 pacientes con ETEV y cáncer (11% hematológicos y 89% sólidos). Edoxaban fue no inferior en el endpoint compuesto de ETEV recurrente y sangrado mayor (*hazard ratio [HR] 0.97; 95% CI 0.70-1.36, P=.006*). El sangrado mayor fue más frecuente en el grupo de edoxaban (*HR 1.77; 95% CI 1.03-3.04, P=.04*), en particular en pacientes con neoplasia gastrointestinal. Es de destacar que el grupo de edoxaban incluyó más pacientes con cáncer gastrointestinal que el grupo de dalteparina. **La discontinuación por eventos adversos y muerte fue similar para ambos grupos, pero la debida a insatisfacción con la vía de administración fue superior en el grupo de dalteparina (14.9% vs 4.0%)<sup>(10)</sup>**.

SELECT D fue un estudio prospectivo, randomizado, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de **rivaroxaban** versus dalteparina en el tratamiento de ETEV en 406 pacientes con cáncer, principalmente colon, mama y pulmón. **La incidencia acumulada de recurrencia a 6 meses fue menor con rivaroxaban (4% vs. 11%; HR 0.43; 95% CI 0.19-0.99)**, sin diferencias en sangrado mayor pero con mayor tasa de sangrado clínicamente relevante (*no mayor*) en pacientes con rivaroxaban (13% vs. 4%; HR 3.76; 95% CI 1.63-8.69). Se observó más sangrado mayor en pacientes con neoplasia esofágica y digestiva en el grupo tratado con rivaroxaban. La supervivencia global a 6 meses fue similar (75% vs 70%)<sup>(11)</sup>.

ADAMVTE comparó el uso de **apixaban** y dalteparina en pacientes con cáncer y ETEV, en 145 pacientes. Apixaban mostró, en resultados preliminares, **baja tasa de sangrado mayor y menor recurrencia de ETEV**. El pequeño número de pacientes, así como la irregular distribución de subtipos de cáncer entre ambos grupos, hace que el uso de apixaban en este contexto deba ser corroborado por otros análisis<sup>(12)</sup>.

Se esperan los resultados del estudio CARAVAGGIO, que compara **apixaban** vs dalteparina en pacientes con ETEV aguda y cáncer, excluyendo carcinoma de células escamosas de la piel, tumor cerebral primario o metástasis cerebrales y leucemias agudas. Se incluyen pacientes con cáncer activo o historia de cáncer en los últimos 2 años, no activo al momento de la randomización. El objetivo es evaluar si apixaban es no inferior a HBPM en el tratamiento de ETEV de reciente diagnóstico en pacientes con cáncer<sup>(13)</sup>.

### Prevención de ETEV en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer presentan aumento del riesgo de ETEV, en particular en pacientes hospitalizados. El riesgo varía según el tipo de neoplasia. Las guías recomiendan utilizar HBPM en este contexto.

El beneficio de la trombotoprofilaxis en los pacientes ambulatorios con cáncer es discutido. Varios scores se pueden utilizar para predecirlo, siendo el score Khorana el más empleado.

El estudio AVERT comparó la eficacia de **apixaban** 2,5 mg cada 12 h versus placebo en la trombotoprofilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer que iniciarían quimioterapia, y un score de Khorana  $\geq 2$ . Apixaban mostró una menor tasa de ETEV en pacientes con riesgo intermedio y alto. No obstante, la tasa de sangrado mayor también fue superior en los que recibieron apixaban en el análisis por intención de tratamiento, aunque no significativamente superior durante el tratamiento. No hubo casos fatales por sangrado. No se observó diferencias en supervivencia global, siendo la progresión del cáncer la causa de muerte más frecuente en ambos grupos<sup>(14)</sup>.

El estudio CASSINI compare **rivaroxaban** 20 mg/día versus placebo en pacientes con cáncer y score de Khorana  $\geq 2$ . En los 841 pacientes incluidos en la randomización, el tratamiento con rivaroxaban no mostró reducir la incidencia de ETEV y muerte por ETEV a 180 días. No obstante, en el período de intervención, rivaroxaban disminuyó la incidencia de dichos eventos, con baja tasa de sangrado mayor<sup>(15)</sup>.

*Si bien ambos estudios mostraron que los anticoagulantes directos son efectivos para trombotoprofilaxis, con bajo riesgo de sangrado mayor en pacientes ambulatorios, con riesgo intermedio-alto, el beneficio clínico en este contexto aún no está definido.*

### Conclusiones

Las guías internacionales recomiendan el uso de la heparina de bajo peso molecular por 3-6 meses para tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer. La adherencia a este tratamiento por tiempo prolongado se ve limitada por la vía de administración.

Los trabajos recientes sustentan el uso de anticoagulantes orales directos en este contexto, con menor recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y baja tasa de sangrado mayor, siendo una alternativa razonable al uso de heparina de bajo peso molecular.

En pacientes con **neoplasia digestiva**, el uso de nuevos anticoagulantes orales no se recomienda y su indicación debe ser cuidadosamente evaluada caso a caso.

En pacientes con **intolerancia digestiva** por quimioterapia, las heparinas de bajo peso molecular continúan siendo de elección.

En la mayoría de los estudios mencionados se excluyeron pacientes que recibían inductores potentes de CYP3A4 y P-gp.

Se requieren más estudios para poder establecer la importancia de estas interacciones y eficacia de potenciales ajustes de dosis.

**Aprobado para publicación: 30/05/2019**

### Bibliografía

- Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:423-429.
- Wittkowsky AK. Barriers to the long-term use of low-molecular weight heparins for treatment of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2090-2091.
- Yamashita Y, Morimoto T, Amano H et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world- from the COMMAND VTE registry. *Circ J* 2018; 82: 1262-1270.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723.
- Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost*. 2016;117(1):57-65.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-634.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315-352.15.
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2017 Feb 17.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-153.
- Raskob GE, van Es N, Segers A et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e379-387.
- 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.
- McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood* 2018; 132: 421.
- 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: 1668-1678.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711-719.
- Khorana AA, Vadhan-Raj S, Kuderer NM 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: 2135-2145.