

Anticoagulantes orales de acción directa versus heparina de bajo peso molecular para trombopprofilaxis primaria en pacientes con cáncer

Direct acting oral anticoagulants versus low molecular weight heparin for primary thromboprophylaxis in cancer patients

Natalia Méndez^{a,*}, Constanza Norambuena^a, Symón Silva^a, Valentín López^{a,b}

^a Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Santiago, Chile

*Autor de correspondencia nmendezr@uft.edu

Citación Méndez N, Norambuena C, Silva S, López V. Direct acting oral anticoagulants versus low molecular weight heparin for primary thromboprophylaxis in cancer patients. Medwave 2021;21(04):e8168

Doi 10.5867/medwave.2021.04.8178

Fecha de envío 27/10/2020

Fecha de aceptación 1/4/2021

Fecha de publicación 3/5/2021

Origen No solicitado.

Tipo de revisión Con revisión por pares externa, por dos árbitros a doble ciego.

Palabras clave Direct oral anticoagulants, Thromboembolic disease, Low molecular weight heparin, cancer, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

El uso de heparina de bajo peso molecular es actualmente la terapia estándar para prevención primaria de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. El uso de los anticoagulantes de acción directa podría ser una alternativa pero su perfil de eficacia y seguridad en este tipo de pacientes sigue siendo aún poco claro.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el tamizaje de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos cuatro revisiones sistemáticas que, en conjunto, incluyeron dos estudios primarios, los que corresponden a ensayos.

Concluimos que el uso de anticoagulantes orales de acción directa probablemente aumenta el desenlace hemorragia mayor y probablemente aumenta levemente el riesgo de enfermedad tromboembólica. No se

encontraron estudios que evaluaran el desenlace calidad de vida ni de mortalidad.

Abstract

Introduction

Low molecular weight heparin is currently the standard therapy for the primary prevention of thromboembolic disease in cancer patients. The use of direct-acting anticoagulants could be an alternative, but its efficacy and safety profile in these types of patients remains unclear.

Methods

We searched in Epistemonikos, the largest database of systematic reviews in health, which is maintained by screening multiple sources of information, including MEDLINE, EMBASE, Cochrane, among others. We extracted data from identified reviews, analyzed data from primary studies, performed a meta-analysis, and prepared a summary table of results using the GRADE method.

Results and conclusions

We identified four systematic reviews that together included two primary studies, of which both correspond to trials. We conclude that the use of direct-acting oral anticoagulants probably increases the outcome of major bleeding and likely slightly increases the risk of thromboembolic disease. No studies were found that evaluated the outcome of quality of life or mortality.

Problema

La enfermedad tromboembólica ocurre en el 15% de los pacientes con cáncer durante el curso de su enfermedad^{1,2}, y es la segunda causa de mortalidad en este tipo de pacientes, precedido solamente por la propia neoplasia³.

Se sugiere que en pacientes hospitalizados y neoplasia maligna activa, se administre trombopprofilaxis farmacológica ante ausencia de contraindicaciones⁴.

La terapia estándar para prevención primaria de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer es la heparina de bajo peso molecular. No obstante, presenta limitaciones para el tratamiento a largo plazo por sus características farmacocinéticas y vía de administración.

Recientemente se ha demostrado que los anticoagulantes orales de acción directa, son igual de efectivos y más seguros que la anticoagulación tradicional para la profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes sin cáncer⁵. La dosificación simple y fija, vía de administración, escasa interacción con alimentos y drogas, anticoagulación predecible y sin necesidad de monitorización, podrían otorgar un beneficio frente a otras terapias anticoagulantes. Sin embargo, existe incertidumbre en cuanto a la efectividad y seguridad de esta terapia en pacientes con cáncer⁶.

Mensajes clave

- El uso de anticoagulantes orales de acción directa probablemente aumenta el desenlace hemorragia mayor y probablemente aumenta levemente el desenlace de enfermedad tromboembólica.
- No se encontraron estudios que evaluaran el desenlace calidad de vida ni de mortalidad.
- En consecuencia, los posibles beneficios de la administración de anticoagulantes orales de acción directa no parecen superar los riesgos, de acuerdo con la evidencia disponible.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Acerca del conjunto de la evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Identificamos cuatro revisiones sistemáticas ⁵⁻⁸ , que en conjunto incluyeron dos estudios primarios, que corresponden a ensayos aleatorizados ^{6,7} .
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Un total de 3798 pacientes con cáncer fueron incluidos en los ensayos ^{9,10} . En un ensayo la edad promedio fue de 71 años ⁹ mientras que en el otro ensayo fue de 67 años ¹⁰ . La distribución por sexo fue similar entre hombres y mujeres, con una razón de 1,07 a 1 respectivamente ^{9,10} . En un ensayo se reporta 21,5% de pacientes con velocidad de filtración glomerular inferior a 50 mililitros por minuto ⁹ .

	En un ensayo se reporta un peso promedio de 77,5 kilogramos, con un índice de masa corporal promedio de 28,2 ⁹ .
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Un ensayo evaluó el uso de rivaroxaban 10 miligramos una vez al día vía oral ⁹ y el otro ensayo evaluó apixaban 2,5 miligramos dos veces al día vía oral ¹⁰ . Todos los ensayos compararon contra enoxaparina 40 miligramos diaria vía subcutánea ^{9,10} .
Qué tipo de desenlaces midieron	Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia mayor • Tromboembolismo venoso El tiempo de seguimiento promedio de los ensayos fue de tres meses ^{9,10} .

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los anticoagulantes orales directos versus heparina de bajo peso molecular está basada en dos ensayos^{9,10}, que incluyeron 3798 pacientes con cáncer. Ambos ensayos evaluaron la incidencia de tromboembolismo venoso y hemorragia mayor^{9,10}. Ninguno evaluó calidad de vida ni mortalidad. El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de anticoagulantes orales de acción directa probablemente aumenta el riesgo de hemorragia mayor.
- El uso de anticoagulantes orales de acción directa probablemente aumenta levemente el riesgo de enfermedad tromboembólica.

Anticoagulantes orales de acción directa en comparación a heparina de bajo peso molecular para trombopprofilaxis primaria en pacientes con cáncer				
Pacientes	Pacientes con cáncer			
Intervención	Trombopprofilaxis primaria con anticoagulantes orales de acción directa (DOACs)			
Comparación	Trombopprofilaxis primaria con heparina de bajo peso molecular (LMWH)			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON LMWH	CON DOACS		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Hemorragia mayor	14 por 1000	25 por 1000	RR 1,79 (0,37 a 8,60)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 11 más (Margen de error: 9 menos a 106 más)			
Enfermedad tromboembólica	56 por 1000	69 por 1000	RR 1,24 (0,76 a 2,01)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 13 más (Margen de error: 13 menos a 56 más)			

Margen de error: intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
 RR: riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos CON heparina de bajo peso molecular están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON anticoagulantes orales de acción directa (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Hemorragia mayor se define si cumple 1 o más de los siguientes criterios:

1. Sangrado que conduce a una disminución superior o igual a 2 gramos por decilitro en la hemoglobina o una transfusión superior o igual a 2 unidades de glóbulos rojos empaquetados
2. Sangrado en un sitio crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental)
3. Sangrado que conduce a la muerte

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye valores que llevan a decisiones clínicas diferentes.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados de los estudios.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoE](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado ‘calidad de la evidencia’ o ‘confianza en los estimadores del efecto’.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

La información presentada en este resumen es aplicable a pacientes oncológicos adultos hospitalizados por patología médica aguda.

No aplica a pacientes oncológicos que requieren tratamiento para enfermedad tromboembólica activa o prevención secundaria.

En pacientes con factores de riesgo de sangrado tales como presencia de insuficiencia renal o hepática, uso de agentes antiplaquetarios, trombocitopenia o antecedentes de hemorragia gastrointestinal, se deben ocupar con precaución evaluando individualmente al paciente⁴.

La posibilidad de generalizar estos resultados a todos los pacientes oncológicos hospitalizados no está clara. Los estudios incluidos en este resumen no diferencian a los pacientes según el tipo de cáncer que padecen, lo que podría ser una variable de evaluación del riesgo de tromboembolismo y del uso apropiado de tromboprofilaxis⁴.

La evidencia presentada en este resumen no debería extrapolarse a población pediátrica ni a embarazadas, considerando que los requerimientos y potenciales riesgos en estos grupos varían.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces presentados en la tabla de resumen de resultados corresponden a aquellos críticos para la toma de decisión de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen.

Estos desenlaces concuerdan parcialmente con los presentados por las revisiones identificadas, ya que los desenlaces mortalidad y calidad de vida fueron considerados relevantes. Sin embargo, estos no fueron medidos por las revisiones sistemáticas.

Balance daño/beneficio y certeza de la evidencia

Probablemente la intervención con anticoagulantes orales de acción directa aumenta levemente el riesgo de enfermedad tromboembólica y se asocia a un leve aumento de la hemorragia mayor, por lo que posiblemente no constituye una alternativa con mejor balance beneficio/riesgo que la heparina de bajo peso molecular. Cabe destacar que la certeza de la evidencia es moderada.

No hubo revisiones que evaluaran el desenlace mortalidad y calidad de vida, lo cual consideramos que es crítico para realizar un adecuado balance entre riesgos y beneficios.

Consideraciones de recursos

Se ha demostrado que rivaroxabán y edoxabán ahorra costos con una disminución no significativa de los “años de vida ajustados por calidad” en comparación con dalteparina para tratamiento de la enfermedad tromboembólica asociada a cáncer¹¹. Cabe destacar que no se identificaron estudios que evalúen la costo-efectividad de los anticoagulantes de acción directa versus heparina en tromboprofilaxis primaria.

Debido al riesgo de complicaciones, así como la no identificación de estudios que evalúen los desenlaces de mortalidad y calidad de vida en profilaxis primaria, es razonable llevar a cabo una evaluación económica formal una vez se compruebe su beneficio.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Probablemente existe variabilidad en las preferencias de los pacientes al optar por una u otra terapia profiláctica. A modo de ejemplo, mientras algunos pacientes pueden preferir la terapia con anticoagulantes orales de acción directa al ser menos invasiva, otros pacientes pueden inclinarse por la opción con heparina, dado que es la terapia que ha probado mayor seguridad y eficacia.

Basados en la evidencia presentada en este resumen, los clínicos pueden variar su preferencia dependiendo de las condiciones clínicas del paciente.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen no coinciden con las de nuestras revisiones sistemáticas. En una revisión sistemática⁶ se establece que los anticoagulantes orales de acción directa tienen un efecto favorable en la reducción de tromboembolismo venoso y un riesgo no significativamente mayor de hemorragia mayor en comparación con heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes antagonistas de vitamina K. En la segunda revisión⁷ se concluyó que los anticoagulantes orales de acción directa podrían ser igualmente eficaces y seguros en pacientes con cáncer en comparación contra heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes antagonistas de vitamina K y placebo. Estas diferencias podrían deberse a que las revisiones incluyeron ensayos que además

evaluaron la tromboprofilaxis secundaria y se realizó una síntesis de todos los datos en los resultados. Además los datos recopilados no permitieron explorar más a fondo la diferencia de subgrupos estratificada por etapa de cáncer, disfunción renal, u otros factores que podrían cambiar la respuesta terapéutica.

En las principales guías clínicas, como la American Society of Clinical Oncology 2020⁴ y European Society for Medical Oncology 2011¹² recomienda realizar tromboprofilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en pacientes oncológicos y enfermedad médica aguda en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones. Por lo tanto, nuestra revisión concuerda con las recomendaciones realizadas por la guía clínica.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

De acuerdo a los registros de la International Controlled Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud, existe al menos un estudio que ya está publicado¹³ que compara apixabán versus enoxaparina para tromboprofilaxis en mujeres con cáncer pélvico, que podría aportar información relevante. No identificamos revisiones sistemáticas en curso en la base de datos PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) que podría entregar nueva información.

Dada la certeza de la evidencia actual, las conclusiones presentadas en este resumen podrían cambiar.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios de la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden a la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Tromboprofilaxis primaria con anticoagulantes orales de acción directa en comparación a heparina de bajo peso molecular en pacientes con cáncer.](#)

Roles de contribución

NMR, CNO, SSC: conceptualización, metodología, análisis, recursos, investigación, redacción (preparación del borrador original), redacción (revisión y edición) y visualización. VLF: conceptualización, supervisión y administración del proyecto.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores completaron el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declararon que no recibieron fondos por la realización de este artículo; no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo.

Declaración sobre aspectos éticos

No fue presentado a comité de ética, dado que la fuente de información de la revisión es secundaria y los documentos son accesibles en sitios web públicos.

Financiamiento

Los autores declaran que este estudio fue apoyado por Universidad Finis Terrae.

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos [aquí](#).

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos

(www.epistemonikos.org).

Referencias

1. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010 Jun;125(6):490-3. | CrossRef | PubMed |
2. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002 Nov-Dec;4(6):465-73. | CrossRef | PubMed |
3. 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 Mar;5(3):632-4. | CrossRef | PubMed |
4. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):496-520. | CrossRef | PubMed |
5. Yan YD, Zhang C, Shen L, Su YJ, Liu XY, Wang LW, et al. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Trade-Off Analysis From 9 Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2018 Jun 12;9:575. | CrossRef | PubMed |
6. Zeng J, Zhang X, Lip GYH, Shu X, Thabane L, Tian J, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Risk of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619853629. | CrossRef | PubMed |
7. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Pekler G, Mushiyevev S, Pastori LJ, et al. New oral anticoagulants in patients with cancer: current state of evidence. *Am J Ther.* 2015 Nov-Dec;22(6):460-8. | CrossRef | PubMed |
8. Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2015 May;135(5):777-81. | CrossRef | PubMed |
9. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):513-23. | CrossRef | PubMed |
10. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2167-77. | CrossRef | PubMed |
11. Li A, Manohar PM, Garcia DA, Lyman GH, Steuten LM. Cost effectiveness analysis of direct oral anticoagulant (DOAC) versus dalteparin for the treatment of cancer associated thrombosis (CAT) in the United States. *Thromb Res.* 2019 Aug;180:37-42. | CrossRef | PubMed |
12. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi85-92. | CrossRef | PubMed |
13. Guntupalli SR, Brennecke A, Behbakht K, Tayebnejad A, Breed CA, Babayan LM, et al. Safety and Efficacy of Apixaban vs Enoxaparin for Preventing Postoperative Venous Thromboembolism in Women Undergoing Surgery for Gynecologic Malignant Neoplasm: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e207410. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Avenida Pedro de Valdivia 1509
Santiago, Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.