

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Utilidad de los anticoagulantes de acción directa en los pacientes con cáncer



Usefulness of direct oral anticoagulants in cancer patients

Abel García del Egado*, David Alonso Rodríguez y Felipe Fernández-Vázquez

Departamento de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

La enfermedad oncológica constituye una causa frecuente de morbimortalidad en los países desarrollados. El incremento de la esperanza de vida y la mejoría en la supervivencia de estos pacientes van a contribuir, durante los próximos años, a un aumento de la prevalencia de pacientes con tumores en tratamiento activo o con antecedentes de neoplasia.

Los pacientes con cáncer presentan un mayor riesgo trombotico y hemorrágico que la población general, lo cual hace más compleja la selección y el empleo de tratamientos antitrombóticos en diferentes escenarios clínicos, como son la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) y la fibrilación auricular. Los pacientes con cáncer presentan una incidencia de ETEV casi 5 veces superior respecto al resto de la población, ya sea trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar¹. De hecho, se estima que entre el 5 y el 20% de estos pacientes podrían desarrollar al menos un evento de ETEV desde el diagnóstico de la neoplasia. Los tumores más relacionados con el desarrollo de ETEV son los de origen genitourinario, digestivo y pulmonar. Además, se sabe que la presencia de ETEV en pacientes con enfermedad tumoral se comporta como predictor independiente de mortalidad².

Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan utilizar heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a largo plazo como primera opción terapéutica en pacientes con cáncer y ETEV sintomática. Ninguno de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) presenta indicación específica para este

tipo de pacientes fuera del contexto clínico de la fibrilación auricular no valvular (FANV).

La aparición de los ACOD, indicados para el tratamiento de la población general tanto en la FANV como en la ETEV, abre una nueva opción terapéutica en el tratamiento antitrombótico de los pacientes oncológicos en función de la evidencia científica publicada en los últimos años. Existen 2 grandes trabajos en los que se incluyen los diferentes ACOD, uno de ellos en FANV y otro en ETEV, que muestran un adecuado equilibrio entre eficacia y seguridad en ambos escenarios clínicos. Shah et al.³ incluyeron a 16.096 pacientes con cáncer y FANV, en los que se analizó el tratamiento con ACOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) (n = 6.075) frente a warfarina (n = 10.021), con un seguimiento medio de 12 meses. Comparado con warfarina, la tasa de hemorragia mayor fue significativamente inferior con apixabán, y similar con dabigatrán y rivaroxabán. No hubo diferencias en cuanto a la presentación de ictus. Sin embargo, los ACOD resultaron superiores a la warfarina en la prevención del desarrollo de ETEV, con una reducción del número de eventos entre el 50 y el 85%, independientemente del tipo de neoplasia, lo cual podría tener implicaciones importantes en la morbimortalidad de este tipo de pacientes oncológicos. Por otro lado, Brunetti et al.⁴ realizaron un metaanálisis que incluyó 9 estudios con 1.952 pacientes diagnosticados de cáncer y ETEV establecida. Se evaluó la eficacia y la seguridad de los 4 ACOD disponibles frente a warfarina y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abelgarciaelegido@hotmail.com (A. García del Egado).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.04.006>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

la HBPM. Los ACOD resultaron tan efectivos y seguros como el tratamiento con antagonista de la vitamina K (en cuanto a prevención de recurrencia de ETEV y episodios de hemorragia). Sin embargo, el tratamiento con los ACOD presentó un riesgo hemorrágico 2,7 veces superior al de la HBPM. En un subanálisis posterior, Voigtlaender y Langer⁵ encontraron que las poblaciones tratadas con HBPM y ACOD diferían significativamente, por lo que no se deben realizar comparaciones directas entre ambos tratamientos hasta que se disponga de ensayos prospectivos diseñados específicamente para tal fin.

Individualmente, los 4 ACOD cuentan con pequeños subanálisis de los estudios fundamentales en FANV que analizan la población de pacientes oncológicos y tratan de aportar información específica en este difícil escenario clínico.

Respecto al dabigatrán, Rashid et al.⁶ realizaron un pequeño estudio en 134 pacientes que evaluó las complicaciones hemorrágicas a 90 días tras la cirugía de resección de tumores pancreáticos malignos, comparando el inhibidor directo de la trombina (82,9% de los pacientes, con una posología de 110 mg cada 12 h) frente a enoxaparina, rivaroxabán y apixabán (17,1%), entre los años 2017 y 2018. En el grupo tratado con dabigatrán hubo 4 eventos de hemorragia (2 mayores y 2 menores); en el otro grupo no se detectaron eventos (sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, debido al escaso tamaño muestral; $p=0,83$). En este caso, la existencia de un agente reversor inmediato para el dabigatrán (idarucizumab) permitió tratar las complicaciones hemorrágicas que amenazaban potencialmente la vida de los pacientes. Por este motivo, los autores concluyeron que el tratamiento con dabigatrán podría constituir una alternativa segura a la HBPM para la profilaxis de la ETEV, con relación a las hemorragias.

Un subanálisis del estudio ROCKET-AF⁷ (rivaroxaban frente a warfarina) comparó los 640 pacientes con FANV e historial de cáncer incluidos en el estudio frente al resto, y demostró que esta población tenía un riesgo superior de hemorragia (riesgo relativo [RR]=1,30; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,16-1,47; $p<0,0001$) y de muerte por causa diferente a la cardiovascular (RR=1,47; IC95%, 1,04-2,07; $p=0,031$), sin diferencias significativas en cuanto al número de eventos isquémicos (p de interacción=0,21). Respecto al uso de rivaroxabán en pacientes oncológicos y ETEV se ha publicado recientemente el SELECT-D⁸, un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó el tratamiento con rivaroxabán (15 mg cada 12 h durante 3 semanas, seguido de 20 mg cada 24 h durante 6 meses) frente a dalteparina (200 UI/kg diarios durante el primer mes y 150 UI/kg cada día del 2.º al 6.º mes), en pacientes con cáncer y tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda. Se incluyó a 406 pacientes (203 en cada grupo). La tasa de recurrencia de ETEV fue significativamente inferior en el grupo de tratamiento con ACOD (11% con HBPM frente al 4% con rivaroxabán; RR=0,43%; IC95%, 0,19-0,99). En cuanto a la hemorragia mayor no se apreciaron diferencias relevantes (6 frente al 4% para ACOD y HBPM, respectivamente; RR=1,83; IC95%, 0,68-4,96). Sin embargo, los pacientes tratados con rivaroxabán presentaron mayor número de hemorragias no mayores (13 frente al 4%; RR=3,76; IC95%, 1,63-8,69). Por tanto, en pacientes con cáncer y ETEV establecida, el tratamiento con rivaroxabán se asocia con

menor tasa de recurrencia de eventos tromboembólicos y mayor número de hemorragias leves.

Dentro del estudio ARISTOTLE⁹, 1.236 pacientes (6,8% del total) tenían cáncer. De ellos, el 12,7% presentaba una neoplasia activa en el momento de la inclusión y el 87,3% restante la había tenido al menos un año atrás. En estos pacientes, comparado con el resto de participantes en el ensayo, el beneficio del apixabán frente a la warfarina se mantuvo, lográndose incluso una mayor diferencia en el objetivo de valoración combinado de ictus/embolia sistémica, infarto de miocardio y mortalidad en pacientes con cáncer activo (hazard ratio=0,30; IC95%, 0,11-0,83), respecto a aquellos sin cáncer (hazard ratio=0,86; IC95%, 0,78-0,95) o con cáncer remoto (hazard ratio=1,46; IC95%, 1,1-2,10), p de interacción=0,0028⁹. Por otra parte, el estudio AVERT evaluó la dosis de 2,5 mg de apixabán (cada 12 h), frente a placebo para la profilaxis primaria en pacientes con cáncer y riesgo intermedio o alto de desarrollar ETEV (definido como una puntuación de riesgo de Khorana ≥ 2). El apixabán redujo en un 59% el riesgo de sufrir ETEV (hazard ratio=0,41; $p<0,001$), sin mostrar diferencias significativas en cuanto a hemorragia mayor, hemorragia no mayor clínicamente relevante o mortalidad por cualquier causa¹⁰.

De los 21.105 pacientes incluidos en el ENGAGE AF-TIMI 48, 1.153 desarrollaron un cáncer activo (5,5% del total), los más comunes fueron los gastrointestinales (15,6%), próstata (13,6%) y pulmón (11,0%). Comparado con el resto, los pacientes con neoplasias malignas activas mostraron mayor mortalidad (12,0 anual frente al 3,6% anual; RR=3,3; IC95%, 3,0-3,7), mayor tasa de hemorragia mayor (7,4 anual frente al 2,5% anual; RR=2,9; IC95%, 2,4-3,4) y unas cifras de ictus o embolia sistémica similares (RR=0,8; IC95%, 0,6-1,2). En los pacientes con FA y cáncer, el edoxabán fue efectivo en la prevención de ictus o embolia sistémica frente a la warfarina, con una tasa similar de hemorragia mayor y mortalidad. No se apreció una interacción significativa en función de la presencia o no de cáncer activo¹¹. Recientemente se han publicado los resultados del estudio HOKUSAI-VTE CANCER, un ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado y con diseño abierto que evaluó el tratamiento con HBPM durante al menos 5 días, seguida de edoxabán (60 mg al día durante 6-12 meses) frente a dalteparina subcutánea (200 UI/kg al día el primer mes y, posteriormente, 150 UI/kg al día durante 6-12 meses). En él se analizó a 1.046 pacientes con cáncer y ETEV sintomática. El edoxabán demostró ser no inferior a la dalteparina para el compuesto ETEV recurrente y hemorragia mayor (12,8 frente al 13,5%; RR=0,97; IC95%, 0,70-1,36; $p=0,006$ para no inferioridad; $p=0,87$ para superioridad). Al desglosar estos 2 elementos, se apreció una reducción del riesgo absoluto de recurrencia de ETEV del 3,4% y un incremento de la hemorragia mayor en un 2,9%. El exceso de hemorragia se encontraba limitado a los casos de cáncer gastrointestinal¹².

Otro aspecto más allá de la evidencia clínica en el tratamiento de la FANV y la ETEV es el riesgo de interacciones entre el tratamiento antitrombótico y el tratamiento antineoplásico. Los 4 ACOD disponibles en el mercado presentan diferentes vías de metabolización. Este dato se debe tener cuenta en la selección del tratamiento antitrombótico en esta población de pacientes, dado que las interacciones con ciertos fármacos

pueden modificar el perfil de eficacia y seguridad de ambos tratamientos (anticoagulante y antineoplásico)¹³. El grado de metabolismo hepático por parte del ACOD merece una especial atención. En este sentido, el dabigatrán no se metaboliza por el citocromo P450 3A4, por lo que podría constituir el ACOD de elección para aquellos pacientes que reciben ciertos tratamientos, como el bosutinib¹⁴.

En función de los estudios publicados, se puede afirmar que los ACOD son fármacos seguros y eficaces en el paciente oncológico. La tasa de hemorragia es adecuada, y se debe prestar una especial atención en aquellos tumores de origen digestivo. En cuanto a la prevención de fenómenos trombóticos, los ACOD han demostrado una excelente eficacia tanto en el contexto de la FANV como de la ETEV. Por todo ello, es posible que en un futuro no muy lejano se posicionen como uno de los tratamientos de elección en el paciente con cáncer, en un futuro no muy lejano. No obstante, sería aconsejable disponer de evidencia más sólida, en forma de estudios prospectivos o ensayos clínicos aleatorizados, dada la elevada importancia clínica y epidemiológica de la anticoagulación en el paciente oncológico.

Financiación

El presente estudio no ha recibido financiación de ninguna entidad pública ni privada.

Conflicto de intereses

A. García del Egidio ha recibido honorarios de Boehringer Ingelheim y Daiichi Sankyo por investigación, Boehringer Ingelheim, Bayer y Pfizer por ponencias y Daiichi Sankyo por labores de consultoría. D. Alonso Rodríguez ha recibido honorarios de Boehringer Ingelheim, Bayer y Pfizer por investigación y de Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer y Daiichi Sankyo por ponencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49:1404-1413.
2. Callejas MF, Errazuriz JI, Castillo F, et al. Incidental venous thromboembolism detected by PET-CT in patients with cancer: Prevalence and impact on survival rate. *Thromb Res*. 2014;133:750-755.
3. Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018;2:200-209.
4. Brunetti ND, Gesuete E, de Gennaro L, et al. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol*. 2017;230:214-221.
5. Voigtlaender M, Langer F. Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. What do we know so far? *Hamostaseologie*. 2017;37:241-255.
6. Rashid MF, Jackson TL, Morgan JA, et al. Dabigatran (Pradaxa) Is Safe for Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Surgery for Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-018-3936-1>.
7. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:145-152.
8. 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.
9. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2017;130:1440-1448.
10. Carrier M, Bou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.
11. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients With Active Malignancy and Atrial Fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008987.
12. Raskob GE, Buller HR, Segers A. Edoxaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;379:95-96.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.
14. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of bosutinib on the absorption of dabigatran etexilate mesylate, a P-glycoprotein substrate, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:57-63.