

Apixaban para prevenir el tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer

Nuria Claros Barrachina, Hematología, Hospital General, Castellón.

PALABRAS CLAVE: anticoagulación, anticoagulantes de acción directa, cáncer, tromboembolismo venoso.

KEYWORDS: *anticoagulation, direct oral anticoagulants, cancer, venous thromboembolism.*

Especialidades: Oncología, Hematología y hemoterapia, Medicina General, Urgencias

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814468>

ABSTRACT

Los pacientes con cáncer tienen elevado riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). La escala Khorana identifica pacientes con riesgo de sufrir un TEV, quienes podrían beneficiarse de trombopprofilaxis. El tratamiento con apixaban presentó una tasa significativamente menor de TEV en pacientes ambulatorios con cáncer que iniciaban la quimioterapia y tenían riesgo intermedio y alto. Las tasas de sangrado también fueron mayores para apixaban.

Patients with active cancer have an increased risk of venous thromboembolism (VTE). The Khorana score identify patients with cancer at elevated risk for VTE who could benefit from thromboprophylaxis. Apixaban therapy resulted in a significantly lower rate of venous thromboembolism than did placebo among intermediate-to-high-risk ambulatory patients with cancer who were starting chemotherapy. The rate of major bleeding episodes was higher with apixaban.

RESUMEN

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo de TEV aumentado. La trombopprofilaxis no se aconseja en todos por el elevado riesgo de sangrado mayor, el coste y el inconveniente de las inyecciones diarias. La escala de Khorana (rango 0-6) permite identificar pacientes de alto riesgo trombótico.

Este ensayo (AVERT) randomizado, doble ciego, que comparaba apixaban 2.5mg/12h con placebo. Se incluyeron pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer o con progresión, con puntuación Khorana 2 o superior y que no presentasen un elevado riesgo de sangrado. El resultado primario de eficacia fue un primer episodio de TEV y el principal de seguridad el sangrado mayor, definido según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Se analizaron 563 pacientes (288 con apixaban y 275 con placebo) con una adherencia de más del 80%. El seguimiento fue de 183 días, siendo el tiempo de tratamiento 157 días para apixaban y 155 para placebo.

Se encontró durante el seguimiento TEV en 12 de 288 pacientes (4.2%) en el brazo de apixaban y en 25 de 275 en el de placebo (10.2%). Durante el tiempo de tratamiento este resultado fue del 1% para apixaban y 7.3% para placebo. En cuanto a sangrado mayor durante el tratamiento ocurrió en 6 (2.1%) y 3 (1.1%) pacientes en el grupo de apixaban y placebo respectivamente. Fallecieron 35 pacientes en el grupo de apixaban (12.2%) frente a 27 (9.8%) en el grupo de placebo, siendo el 87% de las muertes relacionadas con la neoplasia.

La tromboprolifaxis con apixaban presentó de manera significativa menos complicaciones tromboembólicas comparado con placebo. En cuanto al sangrado mayor se vio significativamente aumentado en apixaban en el grupo de pacientes con intención de tratar. En cambio, durante el tiempo de tratamiento estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No hubo casos de hemorragia fatal ni diferencias en la supervivencia global.

Por el tamaño de la muestra sacar conclusiones definitivas es arriesgado. Solo el 5.9% de pacientes en este estudio presentaban disfunción renal ($Cl < 50\text{ml/min}$) por lo que estos resultados serían menos aplicables en este tipo de pacientes.

En conclusión, apixaban a una dosis de 2,5 mg/12h dio lugar a un riesgo significativamente menor de eventos trombóticos que el placebo entre pacientes ambulatorios con cáncer y alto riesgo de TEV.

COMENTARIO

La asociación entre el cáncer y la trombosis se describió hace mucho tiempo (en 1823) por Jean Baptiste Bouillaud, pero la enfermedad se llama síndrome de Trousseau en honor de Armand Trousseau, quien se diagnosticó el síndrome en 1865 y murió en 1867¹.

La prevención del TEV es importante en estos pacientes, pues afecta negativamente en su calidad de vida, pudiendo precisar la interrupción del tratamiento quimioterápico. Pese a ello se ha visto que la tromboprolifaxis se asocia con frecuencia a sangrado y se ve complicada por otras condiciones coexistentes: insuficiencia renal, afectación hepática, trombopenia o el uso concomitante de antiagregantes.

En un estudio en pacientes con cáncer en profilaxis de TEV, dalteparina se asoció con una reducción no significativa del riesgo de TEV a expensas de un aumento significativo en el sangrado clínicamente relevante².

Ahora bien, aunque los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de sangrado relacionado con anticoagulantes en comparación con los pacientes sin cáncer, se sugiere que la presentación clínica y el curso de hemorragias mayores no son más graves en los primeros en comparación con aquellos sin enfermedad neoplásica³.

Los nuevos anticoagulantes orales directos parece que empiezan a abrirse camino en estos pacientes. Además del apixaban, en este mismo número del NEJM, el ensayo CASSINI de

similares características que el expuesto, pero con rivaroxaban, demuestra baja incidencia de sangrado mayor pero no consigue una diferencia significativa en prevención de eventos TEV en comparación con placebo⁴.

Todos los hallazgos confirman lo complejo que resulta el tratamiento de los pacientes oncológicos. Parece por tanto importante poder estratificar a los pacientes según el riesgo de presentar TEV, para no someterles a un riesgo de sangrado innecesario. La escala de riesgo de TEV de Khorana otorga mayor puntuación por riesgo de TEV a estómago y páncreas (muy alto riesgo) y pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga y testicular (alto riesgo), teniendo en cuenta las plaquetas > 350.000/ul, hemoglobina < 10g/dl o uso de eritropoyetina, leucocitosis > 11.000/ul y el IMC > 35kg/m². Hay una revisión de 45 artículos y 8 resúmenes que incluye a 34555 pacientes ambulatorios con cáncer que concluye que la puntuación de Khorana se puede usar para seleccionar pacientes con cáncer de alto riesgo de TEV. Sin embargo, parece que la mayoría de los eventos ocurren fuera de este grupo de alto riesgo⁵. De todos modos, es complicado comparar estudios por los diferentes tipos de neoplasias incluidos en cada uno. Es por ello que sería muy interesante disponer de ensayos que reunieran de manera individual los tipos de cáncer y así poder estratificar mejor el riesgo de TEV y de sangrado.

Aunque se requieren más estudios para confirmar datos, en los pacientes neoplásicos de alto riesgo de TEV, los nuevos anticoagulantes orales parecen una alternativa cómoda y segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Potpara TS, Poposka L et al. The Challenge of Thromboprophylaxis in Cancer Patients- Balancing the Thrombotic and Bleeding Risks. *Thromb Haemost.* 2018 Aug;118(8):1347-1349. doi: 10.1055/s-0038-1667151. Epub 2018 Jul 30.
2. Khorana AA1, Francis CW et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res.* 2017 Mar;151:89-95. doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.009. Epub 2017 Jan 26.
3. Kraaijpoel N1, van Es N, et al. Clinical Impact and Course of Anticoagulant-Related Major Bleeding in Cancer Patients. *Thromb Haemost.* 2018 Jan;118(1):174-181. doi: 10.1160/TH17-04-0274. Epub 2018 Jan 5
4. Khorana AA, Soff GA et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
5. Mulder FI, Candeloro M, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019 Jan 3. pii: haematol.2018.209114. doi: 10.3324/haematol.2018.209114.
6. Editorial: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1816060>