



Anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la trombosis venosa asociada a cáncer.

Integrantes del equipo:

González, Brian

Hackembruch, María Noel

Laures, Lucía

Maffioli, Florencia

Martinez, Sofía

Rodríguez, María José

Orientadores: Ana Carina Pizarrossa, Valentina Mérola, Rosario Martínez

Dptos: Hospital de Clínica, piso 8 Clínica Médica C

Ciclo de Metodología Científica II- 2020. Grupo 33

ÍNDICE

Introducción	3
Objetivos	4
Discusión	4
Conclusión	11
Referencias	12

Título:

Anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la trombosis venosa asociada a cáncer.

Resumen

La trombosis asociada a cáncer (TAC) es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer. Hasta ahora la terapia estándar es con HBPM (heparina de bajo peso molecular) al menos durante el período inicial. A mediano y largo plazo la calidad de vida de los pacientes se podría ver afectada por la vía de administración de la HBPM (solo se administra subcutánea). Lo que ha llevado al estudio de nuevas opciones terapéuticas, como son los anticoagulantes orales directos (ACODs).

Una limitante en el uso de ACODs pueden ser las interacciones con otras drogas, como las usadas en quimioterapia ya que comparten la vía de metabolización. La información sobre estas interacciones aún no está sistematizada.

Analizamos la información disponible sobre la eficacia y seguridad de los ACODs en el tratamiento de la TAC, y además las posibles interacciones con los diferentes agentes quimioterápicos. Realizamos una revisión narrativa de la bibliografía disponible hasta el momento sobre pacientes con TAC en tratamiento quimioterápico y con ACODs. Esta búsqueda se llevó a cabo en fuentes informativas como Pubmed, Scielo, LILACS con las palabras claves Cáncer, TEV (tromboembolia venosa) Hemorragias, Quimioterapia, ACODs con los filtros inglés y adulto.

Palabras claves: Cáncer, TEV, Hemorragias, Quimioterapia, ACODs.

Summary

Cancer-associated thrombosis (CAT) is the second leading cause of death in cancer patients. So far the standard therapy is with LMWH (low molecular weight heparin) at least during the initial period.

In the medium and long term, the quality of life of patients could be affected by the route of administration of LMWH (it is only administered subcutaneously). This has led to the study of new therapeutic options, such as direct oral anticoagulants (DOACs).

A limitation in the use of DOACs may be interactions with other drugs, such as those used in chemotherapy, since they are metabolized in the same place. The information on these interactions is not yet systematized.

We analyzed the information available on the efficacy and safety of DOACs in the treatment of CAT, and also the possible interactions with the different chemotherapeutic agents. We carried out a narrative review of the bibliography available to date on patients with CAT on chemotherapy and with DOACs. This search was carried out in information sources such as Pubmed, Scielo, LILACS with the keywords Cancer, VTE (venous thromboembolism) Hemorrhages, Chemotherapy, DOACs with the filters English and adults.

Introducción

Todos los tipos de cáncer aumentan el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV). La TAC también asocia un elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Se observó que la incidencia de TEV varía según los tipos de cáncer, el estadio, el tipo de tratamiento y el estado general del paciente. Los tipos de cáncer que tienen mayor riesgo de presentar TEV son el cáncer de pulmón, ovario y páncreas. Siendo los de menor riesgo el cáncer de próstata y mama. (1)

Hasta la actualidad se ha usado la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como tratamiento de elección para la trombosis asociada a cáncer (TAC). (2)

Desde el surgimiento de los ACODs se planteó la posibilidad de usarlos en pacientes oncológicos debido a la mayor comodidad de su administración oral versus la administración subcutánea de la HBPM. Los estudios iniciales (Einstein (3), RE-COVER (4), Amplify (5)) incluían muy pocos pacientes oncológicos por lo que no era suficiente la evidencia. Por lo que surgieron nuevos estudios como el CARAVAGGIO (6), Hokusai (7) y Select-D (8) dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad de los ACODs en pacientes oncológicos con TEV. Estos ensayos clínicos han demostrado que los ACODs son efectivos y pueden ser utilizados en estos pacientes con un perfil de seguridad aceptable.

Por otra parte también se está investigando sus posibles interacciones con agentes quimioterápicos, ya que muchos comparten la vía metabólica CYP3A4. En este campo, la

información aún no se encuentra sistematizada. Al principio se conocían muy pocas interacciones, como por ejemplo con los azoles, y actualmente surge la interrogante acerca de la combinación con drogas quimioterápicas.

Analizamos la bibliografía actual con respecto a este tema, ya que la evidencia de su eficacia y seguridad es reciente y aún sigue en investigación.

Objetivos

Analizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de anticoagulantes orales directos en el tratamiento de los pacientes con TAC.

Revisar la evidencia disponible acerca de interacciones entre uso de ACODs con los diferentes fármacos quimioterápicos.

Metodología de búsqueda:

Motores de búsqueda: Pubmed, Scielo, LILACS.

Filtros: inglés, adultos.

Criterios de inclusión: Pacientes adultos con cáncer activo (hematológico y sólido) con TEV en tratamiento con ACODs.

Fuentes de información: Pubmed, Scielo, LILACS.

Discusión

Eficacia y seguridad de ACODs en pacientes con cáncer

Recientemente, ensayos clínicos randomizados con tres anticoagulantes orales directos (Edoxabán- Hokusai (7), Rivaroxabán-SELECT D (8) y Apixabán-Caravaggio (6)) muestran que son eficaces en el tratamiento de CAT, si bien tienen mayor índice de hemorragia sobre todo en pacientes con cáncer gastrointestinal y genitourinario. Por lo cual en la actualidad son una de las opciones terapéuticas para estos pacientes.

CARAVAGGIO 2020					
EFICACIA					
	Apixabán	Dalteparina	HR	IC	Valor p
	576	579			
Enfermedad tromboembólica venosa	5,56	7,94	0,63	0,37 - 1,07	0,09
Recurrencia de trombosis venosa profunda	2,26	2,59	0,87	0,34 - 2,21	
Recurrencia de embolia pulmonar	3,3	5,53	0,54	0,29 - 1,03	
Embolia pulmonar fatal	0,69	0,52	1,93	0,40 - 9,41	
SEGURIDAD					
	Apixabán	Dalteparina	HR	IC	Valor p
Total(n)	576	579			
Sangrado mayor (%)	3,82	3,97	0,82	0,40 - 1,69	0,6
Sangrado mayor gastrointestinal (%)	1,91	1,73	1,05	0,44 - 2,50	
Otro tipo de sangrado (%)	1,91	2,25	0,68	0,21 - 2,20	

Tabla 1. Eficacia y seguridad del Apixaban

Hokusai VTE cancer 2018					
EFICACIA					
	Edoxabán	Dalteparina	HR	IC	Valor p
	524	524			
Enfermedad tromboembólica venosa	7,82	11,26	0,71	0,48 - 1,06	0,09
Recurrencia de Trombosis venosa profunda	3,63	6,68	0,56	0,31 - 0,97	
Recurrencia de embolia pulmonar	5,15	5,34	1	0,59 - 1,69	
SEGURIDAD					
	Edoxabán	Dalteparina	HR	IC	Valor p
Total(n)	524	524			
Sangrado mayor (%)	6,87	4,01	1,77	1,03 - 3,04	0,04
Severidad del sangrado mayor categoría 1	0	0			
Severidad del sangrado mayor categoría 2	66,67	38,1			
Severidad del sangrado mayor categoría 3	33,33	57,14			
Severidad del sangrado mayor categoría 4	0	4,76			

Tabla 2. Eficacia y seguridad del Edoxabán

Sangrado mayor está definido por uno de los siguientes: una disminución en el nivel de hemoglobina de menos 2 g/dL, una transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos, sangrado que ocurre en un sitio crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, o retroperitoneal), hemorragia en intervención quirúrgica, o sangrado fatal.

La categoría 1 incluyó eventos hemorrágicos que no se consideran una emergencia clínica; la categoría 2 incluyó eventos hemorrágicos que no se pudieron clasificar en ninguna de las otras categorías porque llevaron a algún tratamiento pero no se consideraron una emergencia clínica; la categoría 3 incluyó eventos hemorrágicos que se consideran una emergencia clínica, como hemorragia con inestabilidad hemodinámica o hemorragia intracraneal con síntomas neurológicos; y categoría 4 incluyó eventos hemorrágicos que llevaron a la muerte antes o casi inmediatamente después de que el paciente ingresara al hospital. (7)

Select-D 2018					
EFICACIA					
	Rivaroxabán	Dalteparina	HR	IC	Valor p
	203	203			
Enfermedad tromboembólica venosa	0,04	0,11	0,43	0,19-0,99	
Localización de la recurrencia					
Vena femoral	0,99	2,46	-	-	-
Vena poplítea	0,49	1,48	-	-	-
Vena iliaca	0,99	0,99	-	-	-
SEGURIDAD					
	Rivaroxabán	Dalteparina	HR	IC	Valor p
Total(n)	203	203			
Sangrado mayor (%)	0,06	0,04	1,83	0,68-4,96	-
Sitios de mayor sangrado					
Gastrointestinal					
Esofago	1,48	0,49	-	-	-
Estómago	0,99	1,48	-	-	-
Intestino bajo	0,49	0	-	-	-
Sitio desconocido	0,99	0	-	-	-
Genitourinario					
Hematuria	0,49	0	-	-	-
Otros					
Epixtasis	0,49	0	-	-	-
Hemorragia intraoperatoria	0,49	0	-	-	-
Hematoma	0	0,49	-	-	-
Hematoma abdominal relacionado con un clip quirúrgico	He	0,49	-	-	-

Tabla 3. Eficacia y seguridad del Rivaroxabán

	CARAVAGGIO (2020)			Hokusai VTE cancer (2018)			Select-D 2018		
n	1155			1048			406		
Droga / Dosis	Apixabán 10 mg/día			Edoxabán 60 mg/día			Rivaroxabán 20 mg/día		
Dosis Dalteparina	200 UI/Kg			200 UI/Kg			200 UI/Kg		
Drogas comparadas	Apixabán vs Dalteparina			Edoxabán vs Dalteparina			Rivaroxabán vs Dalteparina		
	Apixabán	Dalteparina	Valor P	Edoxabán	Dalteparina	Valor P	Rivaroxabán	Dalteparina	Valor P
Eficacia									-
Recurrencia (%)	5,56	7,90	0,09	7,86	11,3	0,09	4,00	11,00	
Seguridad									-
Sangrado mayor (%)	3,82	4,00	0,6	6,87	4,00	0,04	6,00	4,00	
Sangrado clínicamente relevante no mayor (%)	9,00	6,00		18,60	13,90		13,00	4,00	

Tabla 4. Resumen eficacia y seguridad de ACODs

Para estas tablas fueron elegidos tres ensayos controlados randomizados que comparan el uso de ACOD con la HBPM-Dalteparina en pacientes con TEV asociado a cáncer, evaluando su eficacia a partir de la recurrencia y la seguridad a partir de los sangrados. (9)

En el estudio Caravaggio (6) se utilizó Apixabán 10 mg/día por 6 meses. Se demostró que la eficacia de apixaban no es inferior a la de dalteparina para el tratamiento de TAC sin aumentar el riesgo de sangrado mayor. (Ver tabla 1).

Con respecto al estudio Hokusai (7), se utilizó Edoxabán 60 mg/día por 6 meses, se pudo observar que la eficacia es similar a la Dalteparina, pero en cuanto a su seguridad se vio un aumento del sangrado mayor sin aumentar la mortalidad (categoría de sangrado 4, hubo una muerte en el grupo de edoxaban y 0 en la de dalteparina, pero sin aumento estadísticamente significativo). No presentando diferencias en la mortalidad por otras causas (HR 1.12 (0.92–1.37) (Ver tabla 2).

Select-D (8) utilizó Rivaroxabán 20 mg/día durante 6 meses, en este trabajo se observó menor recurrencia de TEV comparado con la Dalteparina y la tasa de sangrados fue similar.

Para los tres ensayos se utilizó una dosis inicial de Dalteparina de 200 UI/kg durante un mes y luego 150 UI/kg. (Ver tabla 3).

Metabolismo de ACODs

El Apixabán es eliminado mayormente por vía hepática, por tanto la inhibición o inducción de CYP3A4 puede afectar su concentración plasmática; Rivaroxabán y Edoxabán se eliminan mayormente por vía renal. (Ver tabla 5)

Por ejemplo, se ha estudiado que el uso de Apixabán en pacientes que reciben inhibidor dual potente de CYP3A4 y glicoproteína P deberían reducir la dosis a la mitad o evitar su uso. En estos pacientes, no se recomienda el uso de esta droga con la interacción de un inductor potente de CYP3A4 y glicoproteína P.

	APIXABÁN	EDOXABÁN	RIVAROXABÁN
MECANISMO DE ACCIÓN	FACTOR Xa	FACTOR Xa	FACTOR Xa
RUTA METABÓLICA	CYP3A4	CYP3A4 Y Pgp	CYP3A4
ELIMINACIÓN RENAL	25%	35 - 40%	66%

Tabla 5. Farmacocinética de los ACODs

Por otro lado, también se vio que el Rivaroxabán debe usarse con precaución en aquellos pacientes con una ERC grado III b a V que utilizan un inhibidor dual débil o moderado de CYP3A4 y glicoproteína P.

Los fármacos inductores o inhibidores leves de CYP3A4, o inductores/inhibidores de glicoproteína P que no afectan al CYP3A4, tienen interacciones leves farmacológicas clínicamente significativas con el uso de Apixabán, Rivaroxabán y Edoxabán.

Si bien no es necesario el monitoreo para los ACOD, si se aconseja un seguimiento para ajustar bien las dosis sobre todo en casos de insuficiencia renal, bajo peso y vejez. (10)

Finalizando, en los pacientes con cáncer que están medicados con estos anticoagulantes orales directos y moduladores potentes de CYP3A4/ glicoproteína P, deben evitarse la asociación de ambos en aquellos que tienen factores de riesgo de desarrollar trombocitopenia o nefrotoxicidad (11)

Interacciones de ACODs con drogas quimioterápicas

Existen varios grupos de fármacos quimioterápicos, y al usar la vía metabólica CYP3A4 y la glicoproteína P, tienen un alto riesgo de interacciones con los anticoagulantes directos. (12) Los que tienen una inducción de moderada a potente de la CYP3A4, son los que tienen más riesgo de interactuar, así como también los que son inhibidores de la misma (ver tabla 6), haciendo que su concentración en plasma aumente o disminuya respectivamente.

DROGA QUIMIOTERÁPICA	MECANISMO DE ACCIÓN	RUTA METABÓLICA			
		INDUCTOR DE CYP3A4	INDUCTOR DE PgP	INHIBIDOR DE CYP3A4	INHIBIDOR DE PgP
PACLITAXEL	CITOSTÁTICOS	++			
DOCETAXEL					
VINCRIStINE					
VINOReLBINE					
MITOTANE					
IFOSFAMIDA				+	
ETOPOSIDA				+	
VINBLASTINE					
DOXORUBICIN				+	
IDARUBICIN				+	
CICLOFOSFAMIDA				+	
LOMUSTINA				+	
ANASTROZOLA		HORMONALES			+
ABIRATERONA				++	
ENZALUTAMIDA	+++				*
TAMOXIFENO				+	*
DEXAMETASONA	INMUNOMODULADORES	+++	*		*
PREDNISONA		++			
TEMSIROLIMUS		+			
CICLOSPORINA				++	*
TACROLIMUS					*
VANDETANIB	TIROSIN QUINASA INHIBIDOR				
SUNITINIB					*
IMATINIB				++	*
CRIZOTINIB				++	*
NILOTINIB				+	*
LAPATINIB				+	*
DASATINIB				+	

Tabla 6. Interacciones farmacológicas con agentes quimioterápicos

Adaptada de Short & Connors, New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. 2014 (11)

+++ Interacción potente. ++ Interacción moderada. + Interacción débil.

Los datos de la interacción con Glicoproteína P son limitados. El * indica que se ha documentado alguna interacción.

En negrita las drogas que son potentes o moderados inhibidores o inductores de la CYP3A4. Estas drogas aumentan el riesgo de interacciones con los ACODS.

Existe una alta probabilidad de interacciones farmacológicas en los pacientes tratados con ACODs debido a su uso concomitante con otras drogas (fármacos para tratar comorbilidades, aliviar síntomas propios del cáncer y tratar los efectos adversos inducidos por el tratamiento de esta patología). En su mayoría son inductores o inhibidores de P-gp y CYP3A4.

Todos los ACODs son transportados por la glicoproteína P, y además el Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán son sustratos del citocromo P450 (CYP3A4). (10). Muchos medicamentos utilizados en la terapia sistémica contra el cáncer son inhibidores o inductores de la glicoproteína P y / o CYP3A4, que potencialmente pueden provocar un cambio en la concentración de ACODs en plasma. (10) Ver tabla 6.

Conclusión

El uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con TAC se ha vuelto una opción atractiva debido a su vía de administración. Su uso es desafiante y complejo, ya que varía ampliamente en cada paciente, puesto que depende de diversos factores (propios del paciente, del tipo de cáncer y/o de las diferentes interacciones farmacocinéticas).

Se ha demostrado que son eficaces, con un índice similar de recurrencias de TEV en comparación con la HBPM.

En lo que refiere a la seguridad, los ACODs presentan un riesgo ligeramente aumentado de sangrado en comparación con la HBPM, sobre todo los pacientes con cáncer digestivo o genitourinario, sin haberse presentado diferencias significativas con respecto a sangrado fatal. Al estudiar las interacciones de los ACODs con las drogas quimioterápicas en pacientes con cáncer, se observó un alto riesgo de interacción frente al uso combinado de estos, ya que comparten la misma ruta metabólica CYP3A4.

Dentro de las drogas en las que se vio interacciones moderadas a severas están Paclitaxel, Abigaterona, Enzalutamida, Dexametasona, Prednisona, Ciclosporina, Imatinib y Crizotinib.

Referencias

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2013;122(10):1712–23. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/122/10/1712/1367602/1712.pdf>
 2. Farge D, Durant C, Villiers S, Long A, Mahr A, Marty M, et al. Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. Vol. 125 Suppl 2, *Thrombosis research*. 2010.
 3. Scott D, Brenner B, Buller HR, Gallus AS, Anthonie W, Misselwitz F, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
 4. Liakishvili AA. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. Results of the RE-COVER study. *Kardiologia*. 2010;50(3):80–1.
 5. Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Ph D, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. 2013;10(3):25–6.
 6. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–607.
 7. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615–24.
 8. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 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* [Internet]. 2018;36:2017–23. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018>.
 9. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136(12):1433–41.
 10. Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, Smadja D, Vidal M, Alexandre J, et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2018;129(September 2017):102–12. Available from:
-

<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.015>

11. Short NJ, Connors JM. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. *Oncologist*. 2014;19(1):82–93.
12. Riess H, Prandoni P, Harder S, Kreher S, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug–drug interactions. Vol. 132, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 169–79.