

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Anticoagulantes orales directos para el tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer: revisión sistemática de la literatura

Direct oral anticoagulants for cancer associated venous thromboembolism treatment: a systematic review of the literature

José C. Álvarez-Payares¹, Tomás Urrego-Callejas², Cristian Álvarez-Payares³, Camilo Vallejo⁴, Carlos E. Bonilla⁵, Maribel Plaza⁶

Fecha de sometimiento 15/03/2021, fecha de aceptación: 19/10/2021

Disponible en internet: 01/12/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.776>

Abstract

International guidelines have recommended use of edoxaban, apixaban, or rivaroxaban, as an alternative to low molecular weight heparins (LMWH) to treat venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. Recently, multiple randomized trials comparing apixaban against dalteparin in cancer patients have been completed. We performed a systematic review of the literature to evaluate efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) - specifically factor Xa inhibitors, compared to LMWH, in cancer associated VTE.

Methods: A search was performed in MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL (Cochrane clinical trials registry) up to July 30, 2020. Randomized clinical trials, comparing DOACs against LMWH for the treatment of cancer associated VTE were included. Co-primary outcomes were recurrent VTE and major bleeding in 6 months. Risk of bias risk was analyzed with the Cochrane tool.

Results: Four randomized clinical trials with 2894 patients, comparing apixaban, edoxaban or rivaroxaban against dalteparin were included in the systematic review. The results of these studies show that DOACs are a safe and efficacious treatment option for most patients with cancer associated VTE. Additionally, DOACs must be used with caution in patients with high bleeding risk.

Conclusion: In patients with cancer associated venous thromboembolism, direct oral anticoagulants (specifically Factor Xa Inhibitors) were non inferior compared to low molecular weight heparin in recurrent VTE risk reduction, with no significant increase in major bleeding risk at six months.

Keywords: Anticoagulants, Factor Xa Inhibitors, neoplasms, dalteparin, venous thrombosis

Resumen

Las guías internacionales han avalado el uso de edoxaban, apixaban o rivaroxabanS como alternativa a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para el tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con cáncer. Recientemente, se completaron diversos estudios aleatorizados controlados de apixaban versus dalteparina en pacientes con cáncer. Realizamos una revisión sistemática actualizada para evaluar la eficacia y seguridad documentada de los anticoagulantes orales directos (DOACs por sus siglas en inglés) inhibidores del factor Xa, comparativamente con HBPM en pacientes con cáncer asociado a TEV.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, y CENTRAL (Registro de ensayos clínicos controlados de Cochrane) hasta Julio 30 de 2020 para ensayos controlados aleatorizados, comparando DOACs contra HBPM para el tratamiento de TEV en asociado a cáncer. Los desenlaces co-primarios fueron TEV recurrente y sangrado mayor a los 6 meses. El riesgo de sesgos se analizó a través de la herramienta Cochrane.

¹ Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medicina interna, Institución Prestadora de Servicios de Salud "IPS Universitaria", Medellín, Colombia

² Médico General, Universidad de Antioquia. Área de Investigación e Innovación y Servicio de Urgencias, Institución Prestadora de Servicios de Salud "IPS Universitaria", Medellín, Colombia

³ Estudiante de Medicina, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia

⁴ Fellow de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

⁵ Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

⁶ Medicina Vasculár, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

Resultados: Se incluyeron cuatro estudios controlados de asignación aleatoria con 2,894 pacientes, compararon apixaban, edoxaban, o rivaroxaban contra dalteparina. Dichos estudios muestran que los DOACs son una opción de tratamiento eficaz y segura para la mayoría de pacientes con cáncer con TEV aguda. Adicionalmente, los DOACs deben usarse con precaución en pacientes con alto riesgo de sangrado.

Conclusión: En pacientes TEV asociado a cáncer, los DOACs inhibidores del factor Xa resultan no inferiores en la reducción del riesgo de TEV recurrente, sin aumento significativo de probabilidad de sangrado mayor a los 6 meses, al compararlos con HBPM.

Palabras clave: Anticoagulantes, Inhibidores del factor Xa, cáncer, dalteparina, trombosis venosa

Introducción

La tromboembolia venosa (TEV) asociada al cáncer es un evento potencialmente mortal que se encuentra con frecuencia y que complica el manejo del cáncer, asociándose a una disminución en la supervivencia (1). Los pacientes con tumores sólidos o neoplasias hematológicas tienen un riesgo cuatro a siete veces mayor de experimentar un evento tromboembólico venoso (2), el cual incluye trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP). Los factores de riesgo para TEV son multifactoriales e incluyen el tipo de tumor, el estadio y la extensión de la neoplasia maligna, el tratamiento con agentes antineoplásicos o la cirugía, y factores específicos del paciente como la edad, el origen étnico, las comorbilidades y la funcionalidad (3). Los pacientes con cáncer que experimentan trombosis tienen un riesgo 2,2 veces mayor de mortalidad (1), lo que refleja la necesidad de un tratamiento eficaz de la TEV y el establecimiento de estrategias de prevención primaria (4, 5). Históricamente, la TEV en pacientes con cáncer se ha tratado con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), enfoque de tratamiento de elección después que se publicara el ensayo clínico aleatorizado CLOT en 2003. El estudio CLOT encontró que la dalteparina condujo a tasas significativamente más bajas de recurrencia de TEV en comparación con la warfarina a los 6 meses (8.0% vs. 15.8%; HR 0.48; IC 95% 0.30 - 0.77), sin diferencias en el riesgo de sangrado (6). Basadas en estos datos, las principales guías de práctica clínica que incluyen: el Colegio Americano de Médicos (CHEST), la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), recomendaron las HBPM como tratamiento de primera línea del TEV asociado al cáncer (7, 8).

La introducción de anticoagulantes directos orales (DOAC) como apixaban, rivaroxaban, dabigatran, betrixaban y edoxaban, ha ampliado la gama de opciones terapéuticas antitrombóticas para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. El inicio rápido, la comodidad del horario con la dosificación, los requisitos de monitoreo menos frecuentes y la vía de administración oral hacen que los DOACs sean una opción atractiva para el tratamiento de la TEV en el entorno ambulatorio. Los DOACs fueron aprobados originalmente para el tratamiento de la TEV basándose en grandes estudios de fase III que incluyeron pocos pacientes con cáncer (1). Hasta hace poco, los datos en pacientes con cáncer se limitaban a los análisis de subgrupos de estos estudios. Los primeros metaanálisis que combinaron los análisis de subgrupos de estos ensayos sugieren que los DOACs se asociaron con un menor riesgo recurrente de TEV y un riesgo de sangrado similar en comparación con la warfarina en pacientes con cáncer (9, 10). Sin embargo, estos metaanálisis estaban limitados por el uso de warfarina en lugar de HBPM como grupo comparador, así como una población oncológica heterogénea, con diferencias en sus definiciones preespecificadas de cáncer activo, tipos de tumores, tasas de tratamiento de quimioterapia activa y tasas de metástasis activas.

Datos prospectivos de ensayos clínicos aleatorizados nos han mostrado una luz sobre la pregunta clínica de si los DOACs se pueden utilizar de forma segura en la población de pacientes con cáncer; por ello, realizamos una revisión sistemática actualizada de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad de DOACs encontrada en estos estudios (11-14), para el tratamiento de TEV asociado a cáncer en comparación con HBPM.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, y CENTRAL (Registro de ensayos clínicos controlados de Cochrane) desde septiembre de 2007 hasta julio 30 de 2020, esto debido a que el primer artículo con respecto a ensayos clínicos aleatorizados sobre DOACs en tratamiento de ETEV se publicó en dicha fecha. Estudios adicionales fueron buscados manualmente como artículos recuperados y de revisión. Términos buscados: “Cáncer” OR “Tumor” OR “Neoplasia” AND “Anticoagulants” OR “Factor Xa Inhibitors” OR “Heparinoids” OR “Dabigatran” OR “Rivaroxaban” OR “Edoxaban” OR “Apixaban” OR “Heparina, Low-Molecular-Weight” AND “Venous Thromboembolism” OR “Pulmonary Embolism” OR “Venous Thrombosis” AND “Randomized Controlled Trial” OR “Controlled Clinical Trial.” No se aplicaron restricciones por año de publicación o idiomas.

La selección de los estudios fue inicialmente realizada por revisiones de título y los abstracts candidatos fueron luego analizados. Desacuerdos entre revisores fueron resueltos a través de discusión y revisión por los autores. Los estudios fueron considerados potencialmente elegibles para esta revisión sistemática si seguían los siguientes criterios predefinidos: (1) Ensayos clínicos aleatorizados, (2) incluían solo pacientes adultos con cáncer y TEV aguda, (3) compararon DOACs con HBPM, y (4) informaron objetivamente recurrencias de TEV y sangrado en cada grupo de tratamiento. Dos resultados co-primarios fueron identificados para la revisión sistemática: TEV recurrente o sangrado mayor a los 6 meses. Los resultados de los estudios fueron considerados de acuerdo a la definición usada en los estudios individuales (Tabla 1).

El desenlace primario de eficacia fue la ETV recurrente, definida como una nueva TVP sintomática o incidental de las extremidades superiores o inferiores. EP sintomática o incidental que afecta arterias pulmonares segmentarias o más proximales, o EP fatal que incluye muerte inexplicable para la cual no se pudo descartar EP. La trombosis de la vena esplácnica, la trombosis de la vena cerebral y los eventos tromboembólicos arteriales no fueron parte del resultado primario de eficacia.

El desenlace primario de seguridad fue la hemorragia mayor, definida mediante el uso de los criterios de la ISTH (the International Society on Thrombosis and Haemostasis) como sangrado manifiesto asociado a una caída de la hemoglobina de ≥ 2 g / dl o transfusión de ≥ 2 unidades de sangre, o que ocurrió en un sitio crítico o contribuyó a la muerte (15). Otros resultados de seguridad fueron mortalidad por todas las causas, ETV recurrente fatal, sangrado grave fatal y sangrado no mayor clínicamente relevante (CRSNM por sus siglas en inglés), que se definió mediante el uso de los criterios de la ISTH, como hemorragia manifiesta que no cumplía los criterios de hemorragia mayor pero requiere intervención médica, contacto con un médico, interrupción del tratamiento o afectación de las actividades de la vida diaria (15). Las definiciones de EP fatal y sangrado mayor fueron las utilizadas en los estudios originales. El desenlace compuesto de primer ETV recurrente o hemorragia mayor también se evaluó como una medida del beneficio clínico neto. Todas las causas de muerte fueron reportadas.

Para cada estudio, los siguientes datos fueron extraídos por dos autores independientemente: (1) datos generales (diseño de estudio, año de publicación), (2) características de ensayos (edad media, género, número de pacientes con cáncer activo, cáncer metastásico, presentación de tumor sólido o hematológico), (3) tipo de intervención (tipo de anticoagulante, dosis, duración y frecuencia), y (4) tipo de resultado medido y número de pacientes con resultados de estudio en cada tratamiento.

Para explorar validez de los estudios elegibles aleatorizados, dos revisores (MP y JA) independientemente determinaron la generación apropiada de asignación de secuencia al azar, asignación oculta, personal y asistentes cegados, cegamiento de evaluación de resultados, datos con resultados incompletos, reportes selectivos y otros sesgos. Resolvimos desacuerdos de opinión con apoyo de epidemiólogos. El riesgo de sesgo fue evaluado usando la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane versión 2. (Anexo 1).

La presente revisión sistemática se adhirió dentro de lo posible a la lista de chequeo AMSTAR. (Anexo 2).

Resultados

La búsqueda bibliográfica proporcionó 1.282 citas (Julio 30, 2020). Después de ajustarse para duplicados, 1.046 artículos permanecieron. De estos, 1.013 fueron excluidos porque no cumplían los criterios de inclusión descritos. Después de la revisión de los artículos restantes (el flujograma PRISMA de

búsqueda se consigna en la **Figura 1**), cuatro ensayos clínicos con 2.894 pacientes con cáncer activo y TEV fueron incluidos en la revisión sistemática. De los estudios incluidos, tres fueron designados a evaluar no inferioridad y uno fue una prueba diseñada para evaluar superioridad (11-13). La duración del tratamiento del estudio fue de 6 meses en tres estudios y 12 meses en uno (11-14).

Estudio	Aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de evaluación del desenlace	Datos de desenlace incompletos	Reporte selectivo	Total
Raskob et al, 2018	+	-	-	-	+	+	
Young et al, 2018	+	-	-	-	+	+	
McBane et al, 2020	+	-	-	-	+	+	
Agnelli et al, 2020	+	-	-	-	+	+	

Figura 1. Flujograma PRISMA de búsqueda. Flujograma de selección de artículos de acuerdo a la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

+ = bajo riesgo de sesgos = riesgo de sesgos indeterminado/alguna preocupación - = alto riesgo de sesgos

En el año 2018, se publican los datos del Hokusai TEV, ensayo clínico aleatorizado controlado abierto, con un desenlace de no inferioridad, que incluyó a 1.046 pacientes con cáncer activo y TVP en las extremidades inferiores o EP sintomática aguda. Los participantes fueron aleatorizados con edoxaban 60 mg una vez al día después de un período inicial con dalteparina durante cinco días o dalteparina 200 U/kg durante un mes, seguido de 150 U/kg una vez al día. Ambos grupos de intervención fueron tratados durante 6 a 12 meses, evaluando como desenlaces primarios la presencia de TEV recurrente o hemorragia mayor. Los desenlaces de los estudios fueron considerados de acuerdo a la definición usada en los estudios individuales (Tabla 1). El umbral de diferencia para no inferioridad fue de un límite superior del intervalo de confianza de 95% del HR menor a 1.5 con un nivel alfa de dos colas de 0.05. Los eventos de desenlace primario se presentaron en 12.8% del grupo de edoxaban y en 13.5% del grupo de dalteparina (HR 0.97, P = 0.006 para no inferioridad). Se produjeron menos episodios recurrentes de TEV en el grupo de edoxaban en comparación con el grupo de dalteparina; sin embargo, dicho hallazgo no fue estadísticamente significativo (7.9% frente a 11.3%, P

= 0.09). Sin embargo, los eventos hemorrágicos fueron más frecuentes en el grupo de edoxaban (6.9% vs. 4.0%; HR 1.77; [1.03-3.04]), especialmente en pacientes con neoplasias malignas gastrointestinales. La mayoría de los eventos hemorrágicos se clasificaron como categoría 2 (eventos que requieren intervención médica sin urgencia) o categoría 3 (eventos que presentan una gran urgencia médica, que incluyen, entre otros, inestabilidad hemodinámica) de hemorragias gastrointestinales superiores; no se reportaron eventos fatales en el grupo de edoxaban (11). Estos desenlaces de seguridad y otras características se consignan en la Tabla 2.

También en el año 2018 se publican los resultados del estudio SELECT-D, ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, de no inferioridad, en el que 406 pacientes con cáncer activo y TEV sintomática de las extremidades inferiores fueron aleatorizados a rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 21 días, seguido de 20 mg una vez al día o dalteparina 200 mg unidades/kg al día durante un mes, seguido de 150 unidades/kg. A diferencia de HOKUSAI-VTE, los pacientes fueron seguidos durante solo seis meses

para el resultado primario de recurrencia de TEV. La tasa de recurrencia de TEV fue menor en el grupo de rivaroxaban en comparación con el grupo de dalteparina (4% frente a 11%; HR 0.43; IC del 95%: 0.19 a 0.99); sin embargo, las tasas de sangrado fueron mayores, aunque

sin significancia estadística, entre los que recibieron rivaroxaban; tanto sangrado mayor (6% vs. 4%; HR 1.83; 95% CI 0.68-4.96) como CRSNM (13% vs. 4%; HR 3.76; 95% CI 1.63-8.69) (14). La mayoría de los sangrados mayores fueron gastrointestinales, sin presentarse eventos de sangrado cerebral.

Tabla 1. Descripción de los estudios incluidos de acuerdo a los criterios PICO.

Fuente, nombre del estudio (ref)	Diseño de estudio	N°.de pacientes	Participantes	Intervención	Comparador	Duración de tratamiento y seguimiento	Resultado principal	Riesgo de sesgos	Financiación
Raskob et al, 2018, Hokusai VTE. (11)	Aleatorio, etiqueta abierta, no inferioridad ensayo con resultado central cegado	1,046	Pacientes con cáncer activo o diagnóstico de cáncer dentro de 2 años antes de la inclusión en el estudio	Dosis terapéutica de HBPM por al menos 5 días, seguida de edoxabán 60 o 30 mg una vez al día	Dalteparina 200 IU/kg diario por 1 mes, seguidos de 150 IU/kg diario	6 hasta 12 meses. Seguimiento 12 meses	Compuesto de TEV recurrente (sintomática e incidental TVP o EP) y sangrado mayor definido de acuerdo a los criterios de SITH. HR 0.97; 95% IC 0.70-1.36	Alto	Industria farmacéutica (Daiichi-Sankyo group)
Young et al, 2018, SELECT-D (14)	Aleatorio, etiqueta abierta, ensayo piloto con resultado central cegado	406	Pacientes con cáncer activo	Rivaroxabán 15 mg dos veces al día por 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día	Dalteparina 200 IU/kg diario por 1 mes, seguidos de 150 IU/kg diario	6 meses. Seguimiento 24 meses.	TEV recurrente que incluye TVP proximal, EP (sintomático, incidente o fatal), otros sitios de trombosis (ej., vena subclavia, vena hepática, vena cava inferior) HR 0.43; 95% IC 0.19-0.99	Alto	Industria farmacéutica (Bayer plc)
McBane et al, 2020, ADAM-VTE (12)	Aleatorio, etiqueta abierta, ensayo de superioridad con resultado central cegado	287	Pacientes con cáncer activo	Apixabán 10 mg dos veces al día por 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día	Dalteparina 200 IU/kg diario por 1 mes, seguidos de 150 IU/kg diario	6 meses. Seguimiento 6 meses.	Sangrado mayor definido de acuerdo a los criterios de SITH. HR e IC no estimado por ausencia de sangrado en brazo de Apixaban.	Alto	Industria farmacéutica (Bristol Myers Squibb/Pfizer Alliance)
Agnelli et al, 2020, CARAVAGGIO (13)	Aleatorio, etiqueta abierta, no inferioridad ensayo con resultado central cegado	1,155	Pacientes con cáncer activo o diagnóstico de cáncer dentro de 2 años antes de la inclusión en el estudio	Apixabán 10 mg dos veces al día por 7 días, seguidos de 5 mg dos veces al día	Dalteparina 200 IU/kg diario por 1 mes, seguidos de 150 IU/kg diario	6 meses. Seguimiento 7 meses.	Resultado de eficacia primaria: TEV recurrente que incluye TVP proximal de miembros inferiores (sintomático o incidental) TVP sintomática de miembros superiores y EP (sintomático, incidental o fatal). HR 0.63; 95% IC 0.37-1.07. Resultado de eficacia primaria: Sangrado mayor definido de acuerdo a los criterios de SITH + sangrado requiriendo intervención quirúrgica. HR 0.82; 95% IC 0.40-1.69.	Alto	Industria farmacéutica (Bristol Myers Squibb/Pfizer Alliance)

Abreviaturas: TVP, trombosis venosa profunda; SITH, Sociedad internacional de trombosis y hemostasia; HBPM, heparina de bajo peso molecular; EP, embolismo pulmonar; PICO, Paciente, Intervención, Comparación, Outcome (resultado); TEV, tromboembolismo venoso. A Según los criterios de reducción de dosis del estudio.

Tabla 2. Características de los pacientes y resultados secundarios de los estudios

Estudio	Año	Asignación de tratamiento *	Características							Resultados			
			Masculino n (%)	Edad (media)	Evento índice PE ± DVT (%)	TEV incidental n (%)	Cáncer hematológico n (%)	Cáncer gastrointestinal n (%)	Enfermedad metastásica n (%)	TEV recurrente n (%) **	Sangrado mayor n (%)	Hemorragia clínicamente relevante n (%)	Mortalidad por cualquier causa n (%)
Hokusai-VTE	2018	Edoxaban N=522	277 (53.1)	64±11	328 (62.8)	167 (32.0)	10.7	165 (31.6)	274 (52.5)	34 (6.5)	29 (5.6)	64 (12.3)	140 (26.8)
		Dalteparin N=524	263 (50.2)	63±12	329 (62.8)	173 (33.0)	10.5	140 (26.7)	280 (53.4)	46 (8.8)	17 (3.2)	43 (8.2)	127 (24.2)
SELECT-D	2018	Rivaroxaban N=203	116 (57.1)	67 (22-87)	150 (73.9)	108 (53.2)	2	94 (46.3)	118 (58.1)	7 (3.4)	11 (5.4)	25 (12.3)	48 (23.6)
		Dalteparin N=203	98 (48.3)	67 (34-87)	145 (71.4)	105 (51.7)	3	86 (42.4)	118 (58.1)	17 (8.4)	6 (3.0)	7 (3.5)	56 (27.6)
ADAM-VTE	2019	Apixaban N=150	72 (48.0)	64±11	81 (54.0)	NR	8.6	48 (32.0)	96 (64.0)	0 (0)	0 (0)	9 (6.2)	23 (15.9)
		Dalteparin N=150	73 (48.7)	64±11	75 (50.0)	NR	10	57 (38.0)	97 (64.7)	5 (3.5)	2 (1.4)	7 (4.9)	15 (10.6)
Caravaggio	2020	Apixaban N=576	292 (50.7)	67±11	304 (52.8)	116 (20.1)	5.7	188 (32.6)	389 (67.5)	32 (5.6)	22 (3.8)	52 (9.0)	135 (23.4)
		Dalteparin N=579	276 (47.7)	67±11	334 (57.7)	114 (19.7)	9	187 (32.3)	396 (68.4)	46 (7.9)	23 (4.0)	35 (6.0)	153 (26.4)

*Número de pacientes en el análisis por intención de tratar.

**Excluyendo la trombosis de la vena esplácnica y la trombosis cerebral.

NR: no informado

En el 2019 se publica el estudio ADAM-VTE, un ensayo prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado que incluyó a 300 pacientes con TEV aguda asociado al cáncer. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 10 mg de apixaban dos veces al día durante 7 días, seguidos de 5 mg dos veces al día o dalteparina 200 unidades/kg durante 1 mes, seguido de 150 unidades/kg una vez al día (16). El umbral de diferencia para superioridad, con un poder de 80%, una tasa de error tipo I de 0.05 para detectar diferencias en tasa de sangrado mayor, y asumiendo una incidencia acumulada a los seis meses de 1.4% en el grupo de apixaban y de 6% en el grupo de dalteparina. El TEV recurrente ocurrió en 5 pacientes (3.4%) en el grupo de apixaban en comparación con 20 pacientes (14.1%) en el grupo de dalteparina (3.4% vs. 14.1%; HR 0.26; IC 95% 0.09-0.80). Curiosamente, no se observó hemorragia mayor en ninguno de los pacientes en el grupo de apixaban en comparación con 3 pacientes (2.1%) en el grupo de dalteparina; debido a ello, no se alcanzó el objetivo primario para hemorragias graves debido

al número menor de eventos esperados en ambos brazos de tratamiento, lo que impide el cálculo de la variable de asociación (12).

HOKUSAI-VTE, SELECT-D y ADAM-VTE representan los primeros datos prospectivos de gran tamaño que apoyan el uso de DOACs en pacientes con TEV asociado al cáncer. Juntos, ilustran que los DOAC son efectivos en el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer, aunque con la advertencia de mayores tasas de eventos de sangrado en ciertos subgrupos, como pacientes con cánceres gastrointestinales. En la revisión sistemática y metaanálisis de Li et al del 2019, se concluye, con base a estos estudios recientes, que los DOACs superan a las HBPM para prevenir el TEV recurrente, pero están asociados con un mayor riesgo de sangrado mayor y no mayor pero clínicamente relevante (17).

Finalmente, Agnelli y col., en el estudio Caravaggio realizado mediante un diseño de no inferioridad, publicado en abril de 2020, nos proporciona la

última evidencia sobre la eficacia y seguridad del apixaban para el tratamiento de la TEV en pacientes con cáncer. Similarmente a los estudios de intervención previos, el ensayo Caravaggio incluyó un perfil similar de pacientes. Los pacientes fueron asignados para recibir dalteparina subcutánea o apixaban administrados en regímenes y dosis estándar. El desenlace primario era la reducción del tromboembolismo venoso recurrente y el desenlace de seguridad era la presencia de sangrado mayor. El umbral de diferencia para no inferioridad en dicho desenlace primario, con un margen de no inferioridad preespecificado de 2.00 para el límite superior del IC 95% del HR. Se tuvo en cuenta un nivel alpha de una cola de 0.025 para no inferioridad, asumiendo una incidencia estimada a los 6 meses de 7% en el grupo de dalteparina. Se realizó seguimiento durante 6 meses, encontrando episodios de tromboembolismo venoso recurrente en 32 de 576 pacientes (5.6%) del grupo de apixaban y en 46 de 579 pacientes (7.9%) del grupo de dalteparina, lo cual cumplió el criterio de no inferioridad establecido desde el protocolo (HR 0.63; IC 95%, 0.37-1.07). Tampoco hubo diferencia entre grupos para el desenlace de sangrado mayor (3.8% con apixaban y 4.0% con dalteparina) o sangrado no mayor pero clínicamente relevante (9.0% con apixaban y 6.0% con dalteparina). La incidencia de muerte fue similar en los dos grupos (23.4% en el grupo apixaban y 26.4% en el grupo de dalteparina), siendo la mayoría de muertes explicadas por el cáncer (85.2% con apixaban y 88.2% con dalteparina). Estos resultados se comparan favorablemente con los ensayos previos de edoxaban y rivaroxaban en términos de sangrado asociado a la dalteparina. Se debe resaltar que el ensayo Caravaggio excluyó pacientes con lesiones cerebrales primarias o metastásicas y leucemias agudas, e incluyó relativamente pocos pacientes con cánceres del tracto gastrointestinal superior y otras neoplasias hematológicas (13).

Discusión

Esta revisión sistemática de ensayos clínicos para el tratamiento de la TEV aguda en pacientes con cáncer mostró que, en comparación con la dalteparina, los DOACs inhibidores del factor Xa son efectivos y seguros para la prevención de eventos tromboembólicos recurrentes, sin incremento significativo en las tasas de sangrado mayor. Los hallazgos de reducción en el

riesgo de recurrencia de TEV fue consistente tanto para EP como para TVP, reconociendo que la definición de recurrencia de TEV difiere ligeramente a través de los estudios. En efecto, el estudio de Caravaggio incluye TVP sintomática o del miembro superior como TEV, y el estudio de ADAM-VTE incluyó sitios inusuales de TEV (vena subclavia, vena hepática y vena cava inferior). Las diferentes definiciones de TEV recurrente pueden haber llevado a diferencias en tasas de recurrencias y probablemente a resultados diversos a través de los estudios; sin embargo, el bajo nivel de heterogeneidad y la consistencia de los resultados de eficacia a través de los estudios observados en esta revisión sistemática, fortalecen la validez y generalización de la eficacia de los inhibidores del factor Xa orales comparados con dalteparina en el tratamiento de la TEV en pacientes con cáncer. Entre las razones que pueden explicar la no inferioridad de DOACs comparados con HBPM, encontramos la probable mejor adherencia a agentes orales comparada con agentes parenterales, y potencialmente diferencias farmacodinámicas (18).

Los datos obtenidos hasta el momento generan preocupación por la seguridad del uso de DOAC en pacientes con neoplasias malignas gastrointestinales. Un análisis de subgrupos de HOKUSAI-VTE reveló que la mayoría de los eventos hemorrágicos en el grupo de edoxaban ocurrieron en pacientes con tumores malignos gastrointestinales, en los que se incluyeron cáncer de páncreas, esófago, gástrico, colorrectal y hepatocelular. No hubo diferencias en el riesgo de hemorragia entre pacientes con tumores no gastrointestinales. De 165 pacientes con neoplasia maligna gastrointestinal que recibieron edoxaban, 21 (12.7%) experimentaron hemorragias graves, y la mayoría de estos eventos ocurrieron en el tracto gastrointestinal superior. En el grupo de dalteparina, solo 5 de 140 pacientes (3.6%) experimentaron una hemorragia importante. Los eventos de sangrado no parecían correlacionados con la duración del tratamiento, ya que ocurrieron durante todo el período de observación especificado (19). Curiosamente, a pesar del mayor riesgo de sangrado observado en el grupo de edoxaban, las tasas de suspensión del tratamiento en el grupo de edoxaban fueron equiparables a las del grupo de dalteparina. Del mismo modo, un análisis de seguridad preliminar en el ensayo SELECT-D también identificó un mayor riesgo de hemorragia mayor en pacientes con cánceres esofágicos o gastroesofágicos que recibieron rivaroxaban. Los pacientes con cáncer de esófago o

unión gastroesofágica fueron excluidos por el resto del estudio. Tomados en conjunto, los datos de seguridad de HOKUSAI-VTE y SELECT-D sugieren que se necesitan más datos para informar la seguridad de los DOAC en pacientes con neoplasias malignas gastrointestinales. La tendencia al aumento del riesgo de sangrado en pacientes con tumores malignos gastrointestinales en DOACs podría deberse a varios factores, incluyendo las altas concentraciones iniciales del fármaco en la mucosa intestinal después de ingerir una dosis, que podrían aumentar el riesgo de hemorragia en comparación con los pacientes que recibieron HBPM por vía subcutánea (19). Otros factores contribuyentes potenciales son los agentes quimioterapéuticos como el 5-Fluorouracilo, el cual se utiliza preferentemente en pacientes con tumores gastrointestinales; para este agente se describen incidencias hasta del 40% de mucositis y posterior ulceración a todo el revestimiento del tracto gastrointestinal (20). Por último, los pacientes que tienen lesiones malignas a lo largo del intestino son más propensos a la hemorragia gastrointestinal (17). Es llamativo que el perfil de seguridad del apixaban en este escenario pareciera más favorable. En comparación con la HBPM, se observó un mayor riesgo de hemorragia severa en pacientes con cáncer gastrointestinal en los estudios HOKUSAI VTE y SELECT-D, pero no en los estudios ADAM-VTE ni CARAVAGGIO, teniendo en cuenta que en estos dos últimos estudios los pacientes con cáncer gastrointestinal fueron de 4.8% y 33% en el grupo de apixaban, respectivamente. No está claro si estos resultados contradictorios entre los estudios se relacionan con los parámetros farmacodinámicos de los DOACs en particular (apixaban frente a otros). Aunque faltan comparaciones directas entre los DOACs en contexto de fibrilación auricular o TEV, los estudios observacionales sugieren que existen diferencias entre los DOACs que pueden estar asociados con un riesgo menor de hemorragia gastrointestinal, favoreciendo en este caso al apixaban (21,22). Otra posible explicación podría ser la inclusión de menos pacientes con cáncer gastrointestinal con alto riesgo de hemorragia en los estudios CARAVAGGIO y ADAM-VTE, que se realizaron después de la publicación de los resultados del estudio Hokusai VTE Cáncer y SELECT-D. Si bien hay pocos datos concretos para corroborar estas afirmaciones, el aumento del riesgo de hemorragia observado con DOAC en los cánceres gastrointestinales es probablemente multifactorial, lo que pone de relieve la necesidad de considerar el tipo de cáncer al momento de formular una estrategia anticoagulante.

Aunque las neoplasias sólidas comprendieron la mayoría de los pacientes inscritos en HOKUSAI-VTE y SELECT-D, los pacientes con neoplasias hematológicas no se excluyeron de ninguno de los ensayos. En HOKUSAI-VTE, el 10.7% de los pacientes en el grupo de edoxaban tenían un tumor maligno hematológico, incluyendo 23 pacientes con mieloma múltiple, 15 con linfoma no Hodgkin, 9 con leucemia, 4 con linfoma de Hodgkin y 1 con policitemia vera (19). De manera similar, SELECT-D inscribió a un pequeño número de pacientes con linfoma, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica, que en conjunto comprenden el 7% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán. Se deben analizar previamente los riesgos y beneficios de los DOAC en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente si se espera que los pacientes reciban regímenes intensivos de quimioterapia con alto riesgo de trombocitopenia, ya que los pacientes con plaquetas menores a 50.000 fueron excluidos de los ensayos clínicos. Adicionalmente, se debe recordar que el estudio CARAVAGGIO no incluyó los pacientes con leucemias agudas, por lo tanto, no se tienen suficientes datos para considerar apixaban en este tipo de pacientes.

La enfermedad del SNC, ya sea primaria o secundaria debido a metástasis, presenta un alto riesgo de hemorragia intracraneal espontánea (23-25). Lamentablemente, el riesgo de TEV también es alto en pacientes con enfermedad del SNC, con una incidencia de aproximadamente 20% a 30% (25, 26). Varios estudios han demostrado que los niveles terapéuticos de anticoagulación con HBPM no aumentan el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con metástasis cerebral; sin embargo, los pacientes con enfermedad primaria del SNC tenían un riesgo tres veces mayor de hemorragia intracraneal espontánea en comparación con los pacientes que no fueron anticoagulados en estos estudios (23, 24). Aunque los pacientes con neoplasia del SNC y metástasis cerebrales no se excluyeron formalmente de HOKUSAI-VTE y SELECT-D, estos pacientes estaban pobremente representados en sus respectivas cohortes. En SELECT-D, por ejemplo, solo se incluyeron tres pacientes con tumores cerebrales primarios y ninguno experimentó hemorragia intracraneal. El estudio no especificó la presencia de metástasis cerebrales en el resto de pacientes. El Hokusai-VTE incluyó 74 pacientes con tumores cerebrales y metástasis en el SNC; de los 31 pacientes con tumores cerebrales con edoxaban, 2 pacientes (6.5%) experimentaron hemorragia mayor,

en comparación con 4 de 43 pacientes (9.3%) con dalteparina. Los datos informados de este estudio no especifican si alguno de estos eventos hemorrágicos fueron intracraneales. En el estudio retrospectivo de Carney et al, se examinó la incidencia de hemorragia intracraneal en 172 pacientes con enfermedad primaria o secundaria del SNC. Los investigadores encontraron que, de 67 pacientes con tumores cerebrales primarios, la incidencia acumulada de cualquier hemorragia intracraneal fue del 0% en pacientes que recibieron DOAC versus 36.8% en aquellos tratados con HBPM. En los 105 pacientes que tenían metástasis secundarias en el SNC, la incidencia acumulada de cualquier hemorragia intracraneal fue del 27.8% en pacientes que recibieron DOAC versus 52.9% en pacientes que recibieron HBPM (27). Leader Avi y colaboradores (28), publicaron un estudio de cohorte retrospectivo de 96 pacientes y evaluaron la incidencia de hemorragia intracraneal (HIC) en pacientes con metástasis cerebrales, 46 recibieron DOAC y 55 HBPM por TEV o fibrilación auricular. Se encontró que la incidencia acumulada a 12 meses de HIC fue del 5.1% en el grupo DOAC y del 11.1% en los tratados con HBPM (HR, 0.45; IC del 95%, 0.09-2.21). Cuando se analizó la anticoagulación como una covariable variable en el tiempo, el riesgo de cualquier HIC no difirió entre los pacientes tratados con DOAC y HBPM (HR, 0.98; IC del 95%, 0.28-3.40). Según estos datos, los DOAC parecen tener un perfil de seguridad favorable con disminución de incidencia de hemorragia intracraneal en pacientes con tumores cerebrales primarios y secundarios.

A diferencia de las HBPM, los DOAC se metabolizan por vía hepática y/o se eliminan por vía renal, pero la extensión y las vías específicas por las que se metabolizan varía considerablemente entre los agentes individuales (29). El manejo de las interacciones farmacológicas debe guiarse por el conocimiento del metabolismo de los fármacos y las vías de eliminación de los DOAC con agentes quimioterapéuticos comunes. Por ejemplo, las vías de eliminación primaria para el apixaban incluyen la excreción renal (27% del aclaramiento total) y citocromo P450 (3A4). Por último, todos los DOAC son sustratos de la proteína transportadora p-glicoproteína (PgP) (29-32). Faltan datos clínicos sobre interacciones farmacológicas con agentes quimioterapéuticos, sin embargo, el médico tratante debe tener precaución en situaciones en las que

los DOAC se prescriben concomitantemente con terapias contra el cáncer que inhiben o inducen PgP, CYP3A4 o ambos, ya que la administración conjunta puede aumentar el riesgo de hemorragia o eventos trombóticos. En particular, apixaban es el único DOAC que tiene recomendaciones para ajustes de dosis si se administra conjuntamente con inhibidores o inductores potentes de PgP y CYP 3A4 (31, 32).

A la luz del cuerpo de evidencia dado por los cuatro ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática, algunos consensos han adoptado a los DOACs como una recomendación de primera categoría para el tratamiento de la TEV asociado al cáncer. Hasta la fecha, las guías de práctica clínica de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) establecen el uso de DOAC como una recomendación de categoría 1 para el tratamiento de la TEV asociada al cáncer, siempre y cuando no afecten el estómago ni la unión gastroesofágica. La ASCO (American Society of Clinical Oncology) también ha actualizado recientemente sus directrices para recomendar el rivaroxabán y el edoxaban para el tratamiento del TEV asociado al cáncer (33). Por último, recientemente la ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) respalda el uso de rivaroxaban y edoxaban para pacientes con cáncer con TEV agudo, bajo riesgo de hemorragia y ausencia de interacciones farmacológicas (16).

Esta revisión sistemática no se exonera de presentar limitaciones. Aunque todos los estudios incluidos fueron de alta calidad, existe cierta heterogeneidad entre las poblaciones de los diferentes estudios que no pudimos objetivar dado que no era nuestra intención realizar metaanálisis ni calcular variables como el índice de inconsistencia. Hubo ciertas poblaciones que no estaban bien representadas en los estudios, como las neoplasias hematológicas y los tumores en el sistema nervioso central, lo que dificulta analizar con profundidad el efecto en la enfermedad tromboembólica y el riesgo de hemorragia en ellos.

Como fortaleza, los estudios incluidos abarcaron casi todos los DOAC disponibles en el mercado colombiano, a excepción del edoxaban que no está en el medio. Además, con el dabigatrán hay incertidumbre en este escenario dado que ningún estudio evalúa su eficacia. Finalmente, nuestro análisis se limitó al uso de dalteparina como fármaco de comparación, debido a que ninguna de las otras

HBPM se seleccionó como tratamiento control en cualquiera de los estudios incluidos.

Con lo obtenido hasta el momento de los ensayos clínicos es inapropiado concluir que un anticoagulante oral directo es mejor que otro, ya que no contamos con estudios que comparen los DOACs directamente. Es por esto que se debe realizar una detallada historia clínica, determinando el tipo, estadificación y tratamiento del cáncer, además de factores de riesgo de sangrado, interacciones medicamentosas y preferencias del paciente.

Conclusión

Los ensayos clínicos SELECT-D, HOKUSAI-VTE, ADAM-VTE y CARAVAGGIO, han demostrado que los DOACs son una opción de primera línea para el tratamiento de la TEV asociada al cáncer, debido a su comparable eficacia, aceptable perfil de seguridad y facilidad de administración sobre las HBPM. Los DOACs ofrecen varias ventajas sobre las HBPM, sin embargo, dada la heterogeneidad de los pacientes oncológicos, no se puede aún generalizar el uso de estos medicamentos para todos los pacientes con cáncer, existiendo aún indicaciones aceptadas para HBPM como es el caso de tumores gastrointestinales, distorsión del tracto gastrointestinal por antecedente quirúrgico, leucemias agudas, presencia de interacciones medicamentosas inaceptables, entre otras. Es imperativo para el médico que se enfrenta a estos pacientes, conocer los puntos claves del tratamiento con DOACs en la enfermedad tromboembólica en cáncer, balanceando beneficios y riesgos en los diferentes escenarios.

Responsabilidades éticas

El presente trabajo se basa en análisis de datos previamente publicados. Esto se hizo de acuerdo a altos estándares éticos, de acuerdo a la declaración de Helsinki posteriormente adoptada por la conferencia de Fortaleza, respetando los cuatro principios bioéticos fundamentales.

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos. En el presente estudio no se utilizaron datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Dado que en el presente trabajo no se utilizaron datos de pacientes, no se requirió el uso de consentimiento informado.

Fuente de financiación

Ninguno declarado por los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Referencias

1. Xiong W. Current status of treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Thromb J* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Jun 22];19(1):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00274-x>
2. Chan TSY, Hwang YY, Tse E. Risk assessment of venous thromboembolism in hematological cancer patients: a review. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2021 Jun 22];13(5):471-80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249620/>
3. Riess H, Verhamme P, Weitz JI, Young A, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis: The evolution of anticoagulant choice and clinical insights into practical management. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jun 22];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254037/>
4. Bach M, Bauersachs R. Spotlight on advances in VTE management: CALLISTO and EINSTEIN CHOICE. *Thromb Haemost* [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 5];116(Suppl. 2):S24-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27623682/>
5. Voigtlaender M, Langer F. Management of cancer-associated venous thromboembolism - A case-based practical approach. *Vasa* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Dec 5];47(2):77-89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325495/>
6. Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA. Cancer-associated thrombosis. *Dis Mon* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Dec 5];62(5):121-58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037224/>
7. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients

- with malignancy. *Blood Adv* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 5];3(22):3770-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770442/> <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000369>
8. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 1.2015: Featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2020 Dec 5];13(9):1079-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358792/>
 9. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, Correale M, Caldara P, Gaglione A, 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* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Dec 5];230:214-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062137/>
 10. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood* [Internet]. 2014 Sep 18 [cited 2020 Dec 5];124(12):1968-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963045/>
 11. 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* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2020 Dec 5];378(7):615-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231094/>
 12. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Dec 5];18(2):411-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630479/>
 13. 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* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2020 Dec 5];382(17):1599-607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223112/> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>.
 14. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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* [Internet]. 2018 Jul 10 [cited 2020 Dec 5];36(20):2017-23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/> <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>.
 15. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Sep 30];3(4):692-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842354/> <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
 16. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the ISTH. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Dec 5];16(9):1891-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30027649/>
 17. Ang Li, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Dec 5];173:158-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506866/> <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144>.
 18. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Feb 10 [cited 2020 Dec 5];38(5):496-520. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/> <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
 19. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, Van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Dec 5];118(8):1439-49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060256/> <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667001>.
 20. Escalante J, McQuade RM, Stojanovska V, Nurgali K. Impact of chemotherapy on gastrointestinal functions and the enteric nervous system. *Maturitas* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Dec 5];105:23-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545907/>
 21. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Lin KJ, Gagne JJ. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice a cohort study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2020 Dec 5];172(7):463-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150751/> <https://doi.org/10.7326/M19-2522>
 22. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: The ARISTOPHANES study. *Stroke* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Dec 5];49(12):2933-44. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.118.020232>
 23. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, Weber GM, Neuberger D, Zwicker JI. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood* [Internet]. 2017 Jun 22 [cited 2020 Dec 5];129(25):3379-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468796/>
 24. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Dec 5];14(9):1736-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306689/>
 25. Weinstock MJ, Uhlmann EJ, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb Res* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Dec 5];140:S60-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067980/>
 26. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Mar 10 [cited 2020 Dec 5];24(8):1310-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16525187/>
 27. Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, Mantia C, Weber GM, Neuberger DS, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral

- anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Dec 5];17(1):72-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450803/> <https://doi.org/10.1111/jth.14336>.
28. Leader A, Hamulyák EN, Carney BJ, Avrahami M, Knip JJ, Rozenblatt S, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain metastases. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2021 Jun 22];4(24):6291-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351124/>
 29. Sikorska J, Uprichard J. Direct oral anticoagulants: A quick guide. *Eur Cardiol Rev* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 5];12(1):40-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416551/>
 30. Stacy ZA, Call WB, Hartmann AP, Peters GL, Richter SK. Edoxaban: A Comprehensive Review of the Pharmacology and Clinical Data for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. *Cardiol Ther* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Dec 5];5(1):1-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935434/> <https://doi.org/10.1007/s40119-016-0058-2>.
 31. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Dec 5];7(1):55-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636974/> <https://doi.org/10.15420/aer.2017.50.1>.
 32. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, 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(16):1330-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
 33. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 5];104(6):1277-87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606788/> <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>.