

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Efectos tromboembólicos y hemorrágicos de edoxabán frente a dalteparina en pacientes con tromboembolismo venoso asociado a cáncer activo.

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, on behalf of the Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxabán for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-624.

Abreviaturas: **AVK:** antagonista de la vitamina K; **ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group): Grupo de Oncología Cooperativa del Este; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FDA:** Food and Drug Administration, **HBPM:** heparina de bajo peso molecular; **HemMay:** hemorragia mayor; **HR:** hazard ratio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **LSN:** límite superior a la normalidad, **MNI:** Margen de no inferioridad; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **TE:** tromboembolismo; **TEV:** tromboembolismo venoso; **TP:** tromboembolismo pulmonar; **TVP:** trombosis venosa profunda.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), tanto por "incidencias crudas acumuladas" como a partir de los HR que proporcionan los investigadores, Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

El tromboembolismo venoso (TEV) es un problema de salud significativo en la población general, pero especialmente en pacientes con cáncer. Tras su incidencia, el TEV asociado a cáncer es una complicación muy frecuente y constituye una de sus principales causas de morbimortalidad, siendo además mayor la probabilidad de trombosis recurrente y de sangrado en el paciente oncológico. Su aparición ensombrece el pronóstico de la enfermedad oncológica tanto a corto como medio plazo llegando a duplicar la probabilidad de muerte al año. La evidencia sugiere que el cáncer en sí mismo está asociado con un estado de hipercoagulabilidad, impulsado en parte por la liberación de factores procoagulantes del tejido maligno, como el factor tisular, así como por la activación de las células endoteliales, plaquetas y leucocitos impulsada por la inflamación (1).

En 2002 Prandoni y col publicaron un estudio prospectivo para un seguimiento de historia de la enfermedad de 842 pacientes con tromboembolismo en tratamiento con anticoagulantes, de los cuales 181 tenían cáncer conocido en el momento de la entrada. La incidencia acumulada de 12 meses de tromboembolismo recurrente fue del 20,7% en pacientes con cáncer, frente al 6,8% en pacientes sin cáncer, RR 3,2 (1,9-5,4). La incidencia acumulada a los 12 meses de hemorragia mayor fue del 12,4% en pacientes con cáncer, frente al 4,9% en pacientes sin cáncer, RR 2,2 (1,2-4,1) (2).

En estudios que incluyen pacientes con cáncer y enfermedad tromboembólica venosa, las heparinas de bajo peso molecular han mostrado, frente a los antagonistas de la vitamina K, disminuir la tasa de recurrencias de eventos tromboembólicos, con similar riesgo de sangrado, por ello las guías de práctica clínica recomiendan tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en estos pacientes.

A pesar de que las GPC hoy establecen como estándar de tratamiento las heparinas de bajo peso molecular, ninguna de éstas muestra los datos que nos permiten ver en qué cuál es el estado del conocimiento actual. Por ello nosotros hemos procedido hacer una búsqueda sistemática de los ensayos clínicos en Medline (mediante PubMed), con el siguiente **motor de búsqueda:**

(cancer-associated OR cancer) AND (anticoagulant OR dabigatran OR rivaroxaban OR apixaban OR edoxaban) AND (enoxaparin OR dalteparin OR tinziparin OR nadroparin OR low molecular weight heparin) AND (treatment OR recurren* OR venous thromboembolism OR thromboembolism)

A fecha 27-abr-2018, obtuvimos 1717 artículos, y al aplicarle el filtro "Clinical Trial" quedaron en 195 artículos.

La comparación entre HBPM y AVK en pacientes con TEV asociado a cáncer rindió 5 ensayos clínicos (11-15), cuyos datos hemos combinado mediante los respectivos metaanálisis, según el modelo de efectos aleatorios, obteniendo las medidas del efecto (RR, RAR y NNT) para las siguientes variables de resultados en salud:

Mortalidad por todas las causas: Para la población de los 4 ECA del metaanálisis (3-6), con un índice I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), con una edad media de 61,1 años, hubo un 68,16% muertes por todas las causas en el grupo de 925 personas con HBPM, frente a un 68,15% en el grupo de 898 personas con AVK. Entre ambos la diferencia no es estadísticamente significativa, RR 1,00 (0,88-1,14). El seguimiento fue de 6 meses.

Hemorragia Mayor: Para la población de los 4 ECA del metaanálisis (3-6), con un índice I^2 del 33% (heterogeneidad estadística moderada), con una edad media de 61,1 años, hubo un 4,3% de eventos en el grupo de 925 personas con HBPM, frente a un 4,14% en el grupo de 895 personas con AVK. Entre ambos la diferencia no es estadísticamente significativa, RR 1,04 (0,58-1,87). El seguimiento fue de 6 meses.

Trombosis Venosa Profunda: Para la población de los 2 ECA del metaanálisis (4,6), con un índice I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), con una edad media de 60,5 años, hubo un 6,63% de eventos en el grupo de 759 personas con HBPM, frente a un 15,5% en el grupo de 787 con AVK; RR 0,43 (0,27-0,67); RAR 8,87% (5,12% a 11,27%), NNT 11 (9 a 20). El seguimiento fue de 6 meses.

Tromboembolismo Venoso: Para la población de los 3 ECA del metaanálisis (5-75), con un índice I^2 del 0% (heterogeneidad estadística baja), con una edad media de 59,8 años, hubo un 13,2% de eventos en el grupo de 552 personas con HBPM, frente a un 20,6% en el grupo de 518 con AVK; RR 0,64 (0,43-0,96); RAR 7,34% (0,74% a 11,75%); NNT 14 (9 a 135). El seguimiento fue de 6 meses.

Sin embargo, se desconoce su efectividad más allá de los 6 meses, y sus inconvenientes, al precisar vía de administración subcutánea. Para averiguarlo, los investigadores diseñaron y llevaron a cabo en presente ensayo clínico, comparando dos anticoagulantes: edoxabán oral diario frente dalteparina subcutánea diaria, en tratamiento y seguimiento de 12 meses.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: En pacientes con tromboembolismo venoso asociado a cáncer activo, evaluar la equivalencia terapéutica entre edoxabán y dalteparina en la recurrencia de eventos tromboembólicos, y los eventos hemorrágicos colaterales.

Duración programada: Entre 9 y 12 meses, sin hipótesis de tiempo concreta.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo controlado y aleatorizado, PROBE¹, multicéntrico, con un diseño de no inferioridad para la variable principal, asumiendo un 20% de primeros eventos de dalteparina

¹ PROBE (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes): Abierto para el tratamiento para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, pero cegado para los evaluadores que asignan los eventos.

en 1 año (1). Para el Margen de no Inferioridad (MNI), los investigadores establecen que el límite superior del IC al 95% del HR para la variable primaria (“Recurrencia de tromboembolismo o Hemorragia mayor”) debe ser menor de 1,5, sin dar las razones para ello. Con estos requisitos, y una potencia del 80% en ambos, el tamaño de la muestra matemáticamente es de 404 participantes por grupo. Sin embargo, como comentan que, tras el reclutamiento del paciente nº 1000, comenzarían a contar 9 meses hasta la finalización, esto sólo es posible con 0,8 años de media de seguimiento.

Los investigadores no explican las razones en el artículo del HR 1,5 como MNI.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
$Si = Sc^{HR} \Rightarrow$	$1-RAi = (1-RAc)^{HR} \Rightarrow$	$RAi = 1 - (1-RAc)^{HR}$	
si se espera un RAc /año =	20,0%	durante 0,80 años =>	que se espera un RAc = 16,1%
y se espera un HR =	1,50		
entonces $RAi = 1 - (1-RAc)^{HR}$	23,1%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	16,06%	qA	0,839
% RA intervención	23,10%	qB	0,769
pM (=proporción Media)	0,196	qM	0,804
Para un error alfa	5%	=> $z \alpha/2 =$	1,960
Para un error beta	20%	=> $z\beta =$	0,842
Numerador	2,47		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	500		
2n (total) =	1.000		
Significación estadística = 5%		Si potencia estadística = 80% => error beta = 100% - 80% = 20%	
Si espero pérdidas del	0,0%	=> Total =	500 por grupo

Nº de eventos esperados	
80	En el grupo de control
115	En el grupo de intervención
196	Suma de ambos

Si el análisis de no inferioridad con la “población por intención de tratar modificado” es exitoso, se hace posteriormente un análisis de superioridad con un nivel de significación 0,05 (de 2 colas), tanto con la variable principal como con las demás; es decir que se analizan por la distancia tipificada entre la estimación puntual del HR y el 1 (y no por hipótesis de no inferioridad, que analiza la distancia tipificada entre la estimación puntual del HR y el MNI).

Mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se estiman las diferencias en los efectos entre ambos grupos, con el cálculo de la *p* para la significación estadística mediante el test de log-rank. Los autores calculan los HR y sus IC mediante el modelo de regresión logística de Cox, utilizando como covariables los factores de riesgo de hemorragia utilizados en la estratificación para la aleatorización.

Los autores no citan si analizan los efectos adversos y los abandonos de medicación mediante el test Chi cuadrado de Pearson.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Paciente adulto con cáncer activo o que hubiera sido diagnosticado en los últimos 2 años y se había confirmado objetivamente, no pudiendo ser cáncer de piel de células basales o células escamosas. El cáncer activo se definía como cáncer diagnosticado en los últimos 6 meses; cáncer recurrente, regionalmente avanzado o metastásico; cáncer para el cual se hubiera administrado tratamiento en los 6 meses anteriores a la aleatorización; o cáncer hematológico que no estuviera en remisión completa.

1º Criterios de inclusión: Los elegibles debían tener: a) trombosis venosa profunda aguda

sintomática o incidentalmente detectada, afectando la vena poplítea, femoral o ilíaca o la vena cava inferior; **b)** embolia pulmonar sintomática aguda, confirmada mediante imágenes de diagnóstico; o **c)** embolia pulmonar detectada incidentalmente con arterias pulmonares segmentarias o más proximales. Además, debían ser susceptibles de recibir HBPM al menos 6 meses.

3º Criterios de exclusión: **1)** Trombectomía, inserción de un filtro en la vena cava o uso de un agente fibrinolítico para tratar el episodio actual de TVP y/o EP; **2)** Más de 72 horas de pretratamiento con dosis terapéuticas de anticoagulante (HBPM, heparina no fraccionada, o fondaparinux), anticoagulantes orales directos o AVK, antes de la aleatorización para tratar el episodio actual; **3)** Tratamiento con dosis terapéuticas de un anticoagulante que incluya dalteparina para una indicación que no sea TEV antes de la aleatorización; **4)** Hemorragia activa o cualquier contraindicación para el tratamiento con HBPM, dalteparina o edoxabán; **5)** Estatus en la Escala de Rendimiento del ECOG de 3 ó 4 en el momento de la aleatorización (de la que ofrecemos la equivalencia con la escala de Karnofsky al final en el **cuadro 1**). **6)** Aclaramiento de creatinina (CrCl) calculado <30 ml/min; **7)** Historial de trombocitopenia asociada a heparina; **8)** Hepatitis aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis hepática; **9)** Lesión hepatocelular con elevaciones concurrentes de transaminasas (ALT / AST > 3 x LSN) y bilirrubina (> 2 x LSN) en ausencia de una explicación clínica; **10)** Esperanza de vida <3 meses; **11)** Recuento de plaquetas <50.000 /mm³.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variable primaria: Tiempo hasta el primer evento de la variable combinada [Recurrencia de tromboembolismo o Hemorragia mayor].

2º Variables secundarias: 1) TEV; 2) TVP; 3) Hemorragia Mayor; 4) Hemorragia No mayor clínicamente relevante; 5) Supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión o hasta muerte por cualquier causa); 6) Supervivencia global (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa); y 7) Eventos adversos moderados y graves.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, y estratificado por factores de riesgo de hemorragia. Éstos incluían cirugía en las 2 semanas previas, uso de antiagregantes plaquetarios, tumor cerebral primario o metastásico, cáncer regionalmente avanzado o metastásico, y cáncer gastrointestinal o urotelial diagnosticado dentro de las 6 semanas previas.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí, se aleatorizó a los pacientes mediante sistema web centralizado.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Edoxabán, 522 pacientes.

b) Grupo de control: Dalteprina, 524 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, tal como se muestra en la **tabla 1**.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?** Sí, las imágenes radiológicas fueron evaluadas por investigadores ciegos a la asignación de tratamiento.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Edoxabán se administró por vía oral a una dosis fija de 60 mg una vez al día, con o sin alimentos. Se administró en una dosis más baja (30 mg una vez al día) en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min o un peso corporal igual o menor a 60 Kg, o que recibían tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P.

Dalteparina se administró por vía subcutánea a una dosis de 200 UI por Kg de peso corporal una vez al día durante 30 días, con una dosis diaria máxima de 18.000 UI. A partir del día 31, se administró dalteparina a una dosis de 150 UI/Kg una vez al día. Si el recuento de plaquetas disminuía a menos de 100.000/ mm³ durante el tratamiento, la dosis de dalteparina se reducía temporalmente.

2º Tiempo de tratamiento y de seguimiento conseguido: La mediana de tratamiento con edoxabán fue de 7 meses [IQR, 2,5 a 11,7] y con dalteparina fue de 6 meses [IQR [2,8 a 11,2].

El tiempo medio de seguimiento no lo proporcionan y, nosotros no disponemos de un dato de apoyo para calcularlo. Los investigadores sólo informan imprecisamente que todos los pacientes fueron seguidos 12 meses o hasta el final del ensayo (mínimo 9 meses de seguimiento). Tal propósito es compatible con 11,99 meses en el extremo superior [(999pac x 12meses + 1pac x 9meses) / 1000pac] y 9 meses en el extremo inferior [1000pac x 9meses / 1000pac], con una diferencia entre ambos de 11,99 - 9 = 2,99 meses. La imprecisión se debe a que el número de eventos está directamente relacionado con el tiempo, y muy acusadamente en el estatus de los cánceres aquí estudiado

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No tenían un proyecto de tiempo concreto.

4º Abandonos del tratamiento, discontinuación temporal, y pérdidas del seguimiento.

1. Abandonos de tratamiento totales: Entre los que supervivientes no hubo diferencia entre los 222/522 (42,5%) vs 225/524 (42,94%) respectivamente, $p=0,893$

2. Abandonos de tratamiento por efectos adversos: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 101/522 (19,35%) vs 109/524 (20,8%) respectivamente, $p=0,558$.

3. Pérdidas del seguimiento: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 3/522 (0,57%) vs 2/524 (0,38%) pérdidas respectivamente, $p=0,651$.

5º ¿Se efectuó análisis por protocolo para el análisis de no inferioridad, y por intención de tratar para el de superioridad?: Para ambos se utilizó la población por intención de tratar modificada, que incluía los pacientes sometidos a aleatorización que habían recibido al menos una dosis del fármaco asignado. Esta población fue la misma considerada para los análisis de seguridad. Con la población por protocolo, formada por los participantes que habían tomado el fármaco correspondiente a su grupo de asignación sin errores, hicieron análisis de sensibilidad para la variable principal.

En cuanto al análisis de sensibilidad con las pérdidas, éstas no afectan al resultado.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados:

1. Sin diferencia entre ambos grupos.

Se encontró un similar resultado en la variable compuesta "Recurrencia de TEV o Hemorragia Mayor" entre edoxabán y dalteparina, pues en ambos hubo un 10,6% de primeros eventos los 6 meses y un 13% a los 12 meses de seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las variables: Mortalidad por cualquier causa, Tromboembolismo Venoso y Tromboembolismo Pulmonar a los 6 y 12 meses

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los efectos adversos totales, graves, relacionados con el fármaco, causantes del abandono del fármaco, y fatales.

2. A favor de edoxabán: se encontraron diferencias estadísticamente en Trombosis Venosa Profunda, pues en 12 meses hubo un 3,6% de eventos con edoxabán frente a un 6,6% con dalteparina; HR 0,56 (0,32-0,97); RAR 2,88% (0,19% a 4,49%); **NNT 35 (22 a 516)**.

3. A favor de dalteparina: se encontraron diferencias estadísticamente en Hemorragia Mayor, pues en 12 meses hubo un 7% de eventos con edoxabán frente a un 4% con dalteparina; RR 1,77 (1,03-3,04); RAR -2,98% (-7,68% a -0,12%); **NNT -34 (-850 a -13)**.

Ofrecemos los resultados exhaustivamente al final, en las **tablas 2 y 3**.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Ang Li y col han hecho un avance de un metaanálisis, que pretende combinar los datos de los ensayos clínicos que comparan nuevos anticoagulantes directos frente a HBPM en pacientes con TEV asociada a cáncer. Los autores informan de dos ensayos clínicos; uno es el que nosotros estamos evaluando, y el otro aún no tiene publicados los resultados. De este segundo, Young y col presentaron un protocolo de estudio dentro de una serie de comunicaciones en la 8ª Conferencia Internacional sobre Problemas de Trombosis y Homeostasis en Cáncer, que se celebró el 8-oct-2016 en Bérgamo (Italia), que compara rivaroxabán frente a dalteparina durante 6 meses (8). Al no estar publicados los resultados, nuestro motor de búsqueda no los ha encontrado. Sin embargo, Ang Li y col han debido de contactar con Young y col porque en su metaanálisis ofrecen los resultados de cuatro variables (TEV, Hemorragia Mayor, Hemorragia NO Mayor y Mortalidad por todas las causas).

Nosotros hemos tomado estos resultados de rivaroxabán vs dalteparina en 6 meses con los de edoxabán vs dalteparina en 12 meses, como análisis exploratorio de la consistencia de este segundo.

Los resultados de la combinación nos cambian sustancialmente los resultados obtenidos en el ensayo clínico que estamos evaluando:

1) No hay diferencia estadísticamente significativa en la **Mortalidad por todas las causas**: pues se encuentra un 40,88% de eventos con edoxabán o rivaroxabán frente a un 39,33% con dalteparina; RR 1,04 (0,9-1,2); RAR -1,56% (-7,98% a 4%); **NNT-64 (25 a -13)** en 0,86 años con un índice de heterogeneidad $I^2= 3\%$.

2) Favorece a edoxabán o rivaroxabán en la variable **Tromboembolismo venoso**: 7,92% vs 12,31%; RR 0,64 (0,46-0,91), RAR 4,39% (1,15% a 6,7%), **NNT 23 (15 a 87)** en 0,86 años, $I^2= 0\%$.

3) Favorece dalteparina en las variables **Hemorragia Mayor**: 7,53% vs 4,32%; RR 1,75 (1,1-2,77); RAR -3,22% (-7,64% a -0,43%), **NNT -31 (-232 a -13)** en 0,86 años, $I^2= 0\%$.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Raskob, el investigador principal, ha recibido pagos de Daiichi Sankyo y 10 laboratorios más. Hay investigadores que son empleados de Daiichi Sankyo (Grosso, Mercuri, Shi y Zhang). Doce investigadores han recibido pagos de Daiichi Sankyo y también de otros laboratorios (Buller, Carrier, Di Nisio, García, Kakkar, Kovacs, Segers, van Es, Verhamme, Weitz, Yeo y Zwicker). No han recibido pagos de Daiichi, Wans y Mejer, pero este último ha recibido de otros laboratorios.

Daiichi Sankyo, laboratorio patrocinador, fue corresponsable en el diseño, protocolo y

supervisión del estudio, fue responsable de la recolección y mantenimiento de los datos, e hizo los análisis estadísticos en colaboración con el comité de redacción.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: **Sí.**
¿Se efectúa una aleatorización correcta?: **Si, estratificado por FR de hemorragia.**
¿Asignación oculta para los reclutadores?: **Sí.**
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: **Sí.**
¿Asignación oculta para pacientes y para los médicos que hacen el seguimiento?: **No y No.**
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?: **No tenían un proyecto de tiempo concreto.**
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: **Sí.**
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: **Informan por ITT y PP.**
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?: **Sí.**

Sistema GRADE: **Calidad de la evidencia MODERADA** para las variables de beneficios estudiadas en este ensayo clínico, y para los efectos adversos. Justificamos la rebaja por: **1)** es un diseño PROBE; **2)** no tenían un proyecto de tiempo medio de seguimiento concreto, con lo que no tienen expectativa concreta del número de eventos, pues su número está directamente relacionado con el tiempo, y muy acusadamente en el estatus de los cánceres aquí estudiados; **3)** la muestra es pequeña como para representar a la población de pacientes con cáncer, limitando las conclusiones acerca de los embolismos y hemorragias asociados con los diferentes tipos de tumor; y **4)** el riesgo de sesgos inadvertibles, motivados por los conflictos de intereses.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para **pacientes con cáncer activo e incidencia de TEV, de 64 años (DE 11)**, cuya opción estándar sea dalteparina, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este único ensayo clínico que compara edoxabán frente a dalteparina, hacemos una **recomendación débil a favor** de utilizar edoxabán cuando prevalezca el riesgo embólico sobre el hemorrágico, y dalteparina cuando prevalezca el hemorrágico sobre el embólico.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Con una calidad de evidencia moderada, se encontró un similar resultado en la variable compuesta "Recurrencia de TEV o Hemorragia Mayor" entre edoxabán y dalteparina, pues en ambos hubo un 10,6% de primeros eventos los 6 meses y un 13% a los 12 meses de seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las variables: Mortalidad por cualquier causa, Tromboembolismo Venoso y Tromboembolismo Pulmonar a los 6 y 12 meses

A favor de edoxabán se encontraron diferencias estadísticamente en Trombosis Venosa Profunda, pues en 12 meses hubo un 3,6% de eventos con edoxabán frente a un 6,6% con dalteparina.

A favor de dalteparina se encontraron diferencias estadísticamente en Hemorragia Mayor, pues en 12 meses hubo un 7% de eventos con edoxabán frente a un 4% con dalteparina.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los efectos adversos totales, graves, relacionados con el fármaco, causantes del abandono del fármaco, y fatales.

B) INCONVENIENTES: Son mayores los inconvenientes de administrarse una inyección subcutánea cada día de dalteparina que de tomarse una tableta cada día de edoxabán.

C) COSTES: Son mayores los costes en un año de 3.569 euros con dalteparina que de 1.060 euros con edoxabán.

REFERENCIAS CITADAS

1. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 26;117(2):219-230.
2. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, Bernardi E, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3484-8.
3. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002 Aug 12-26;162(15):1729-35.
4. Lee AY, Levine MN, Baker R, Bowden C, Kakkar AK, on behalf of the CLOT Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146-53.
5. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006 Oct;12(4):389-96.
6. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Aug 18;314(7):677-686.
7. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Martí X, Colomé E, Bonell A, Lapiedra O. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Mar;37(3):349-56.
8. Young A, Phillips J, Hancocks H, Hill C, et al. OC-11 - Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S172-3.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) (*)

	Grupo Edoxabán, n= 522	Grupo Dalteparina, n= 524	Valor de p para la diferencia
Edad, años	64,3 (DE 11)	63,7 (DE 11,7)	0,393
Varones	277/522 (53,07%)	263/524 (50,19%)	0,352
Peso, Kg	78,8 (DE 17,9)	78,1 (DE 18,1)	0,530
Con un peso ≤ 60 Kg	83/522 (15,9%)	78/524 (14,89%)	0,649
Con Aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min	38/522 (7,28%)	34/524 (6,49%)	0,613
Con Plaquetas de 50.000 a 100.000 / mm ³	32/522 (6,13%)	23/524 (4,39%)	0,207
Con criterio para recibir dosis baja de edoxabán (**)	122/522 (23,37%)	117/524 (22,33%)	0,688
Con Trombosis pulmonar, con o sin TVP simultáneamente	328/522 (62,84%)	329/524 (62,79%)	0,987
Con Trombosis venosa profunda, solamente	194/522 (37,16%)	195/524 (37,21%)	0,987
Con Trombosis pulmonar o Trombosis venosa profunda	355/522 (68,01%)	351/524 (66,98%)	0,724
Con cáncer activo	513/522 (98,28%)	511/524 (97,52%)	0,394
Con enfermedad metastásica	274/522 (52,49%)	280/524 (53,44%)	0,760
Con cáncer recurrente	163/522 (31,23%)	152/524 (29,01%)	0,434
Estatus de rendimiento en la escala ECOG			
0	155/522 (29,69%)	148/524 (28,24%)	0,605
1	243/522 (46,55%)	246/524 (46,95%)	0,898
2	123/522 (23,56%)	124/524 (23,66%)	0,969
Factores de riesgo de hemorragia (***)			
Con 0	92/522 (17,62%)	92/524 (17,56%)	0,977
Con 1	148/522 (28,35%)	151/524 (28,82%)	0,868
Con 2	174/522 (33,33%)	199/524 (37,98%)	0,117
Con ≥ de 3	108/522 (20,69%)	122/524 (23,28%)	0,311
Con tumores sólidos	465/522 (89,08%)	467/524 (89,12%)	0,983
Colorrectal	83/522 (15,9%)	79/524 (15,08%)	0,713
Pulmón	77/522 (14,75%)	75/524 (14,31%)	0,841
Genitourinario	65/522 (12,45%)	71/524 (13,55%)	0,598
Mama	64/522 (12,26%)	60/524 (11,45%)	0,685
Pancreas o hepatobiliar	49/522 (9,39%)	40/524 (7,63%)	0,310
Ginecológico	47/522 (9%)	63/524 (12,02%)	0,111
Tracto digestivo alto	33/522 (6,32%)	21/524 (4,01%)	0,091
Otros	48/522 (9,2%)	60/524 (11,45%)	0,231
Con tumores hematológicos	56/522 (10,73%)	55/524 (10,5%)	0,903
(**) Las variables cuantitativas continuas se informan en Media (DE), y las variables categóricas en Número (%), salvo que se indique específicamente otro estimador			
(**) Podrían recibir la dosis baja de edoxabán (30 mg), en lugar de la alta (60 mg), por tener un peso menor de 60 Kg o un Aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min.			
(***) Los factores de riesgo de hemorragia incluyen cirugía en las 2 semanas previas a la aleatorización, uso de antiagregantes plaquetarios, tumor cerebral primario o metastásico en la aleatorización, cáncer regionalmente avanzado o metastásico, cáncer gastrointestinal o urotelial en la aleatorización o que se había diagnosticado en los 6 meses previos a la aleatorización, y tratamiento con bevacizumab dentro del período de 6 semanas antes de la aleatorización.			

Tabla 2: Resultados en salud en pacientes con cáncer activo e incidencia de Tromboembolismo Venoso, de 64 años (DE 11).

Seguimiento entre 9 y 12 meses, sin concretarse por los investigadores	Grupo Edoxabán, n= 522, % Eventos ajustados (*)	Grupo Dalteparina, n= 524, % Eventos crudos	Medidas del efecto calculadas desde los HR que proporcionan los investigadores		
			HR (IC 95%) (*)	RAR (IC 95%) (*)	NNT (IC 95%) (*)
Recurrencia de Tromboembolismo Venoso (TEV)					
a los 6 meses	6,66%	8,78%	0,75 (0,48-1,17)	2,12% (-1,41% a 4,46%)	47 (22 a -71)
a los 12 meses	8,13%	11,26%	0,71 (0,48-1,06)	3,13% (-0,63% a 5,69%)	32 (18 a -158)
Recurrencia de Trombosis Venosa Profunda (TVP)					
a los 6 meses	3,60%	4,77%	0,75 (0,48-1,17)	1,17% (-0,79% a 2,45%)	85 (41 a -127)
a los 12 meses	3,80%	6,68%	0,56 (0,32-0,97)	2,88% (0,19% a 4,49%)	35 (22 a 516)
Recurrencia de Tromboembolismo Pulmonar (TP)					
a los 6 meses	4,54%	4,58%	0,99 (0,56-1,75)	0,04% (-3,3% a 1,99%)	2235 (50 a -30)
a los 12 meses	5,35%	5,34%	1 (0,59-1,69)	-0,01% (-3,52% a 2,16%)	-19238 (46 a -28)
Hemorragia Mayor					
a los 6 meses	5,58%	3,24%	1,74 (0,95-3,18)	-2,33% (-6,71% a 0,16%)	-43 (626 a -15)
a los 12 meses	6,98%	4,01%	1,77 (1,03-3,04)	-2,98% (-7,68% a -0,12%)	-34 (-850 a -13)
Hemorragia Mayor o No Mayor clínicamente relevante					
a los 6 meses	15,98%	10,69%	1,54 (1,1-2,16)	-5,29% (-10,97% a -1%)	-19 (-100 a -9)
a los 12 meses	14,95%	11,07%	1,38 (0,98-1,94)	-3,88% (-9,28% a 0,21%)	-26 (479 a -11)
Hemorragia no Mayor clínicamente relevante					
a los 6 meses	12,43%	8,21%	1,55 (1,05-2,28)	-4,22% (-9,53% a -0,39%)	-24 (-255 a -10)
a los 12 meses	18,94%	13,93%	1,4 (1,03-1,89)	-5,01% (-10,76% a -0,39%)	-20 (-259 a -9)
Muerte por cualquier causa					
a los 6 meses	27,12%	24,24%	1,14 (0,9-1,45)	-2,89% (-8,9% a 2,13%)	-35 (47 a -11)
a los 12 meses	40,02%	36,64%	1,12 (0,92-1,37)	-3,38% (-9,84% a 2,36%)	-30 (42 a -10)
Supervivencia libre de eventos					
a los 6 meses	66,44%	68,70%	0,94 (0,76-1,17)	2,26% (-5,61% a 10,06%)	44 (10 a -18)
a los 12 meses	55,02%	56,49%	0,96 (0,77-1,11)	1,47% (-3,81% a 9,18%)	68 (11 a -26)
Recurrencia de Tromboembolismo Venoso o Hemorragia Mayor					
a los 6 meses	10,79%	10,69%	1,01 (0,69-1,46)	-0,1% (-4,52% a 3,18%)	-991 (31 a -22)
a los 12 meses	13,17%	13,55%	0,97 (0,7-1,36)	0,38% (-4,41% a 3,86%)	264 (26 a -23)

Abreviaturas: **HemMay**: Hemorragia mayor; **HR**: hazard ratio; **NNT**: número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **TE**: tromboembolismo; **TEV**: tromboembolismo venoso; **TP**: tromboembolismo pulmonar; **TVP**: trombosis venosa profunda.

(*) Ajustado por los factores de riesgo de hemorragia (covariables), que sirvieron además para la estratificación en la aleatorización: Los factores de riesgo para la hemorragia fueron: cirugía en las 2 semanas previas, el uso de antiagregantes, tumor cerebral primario o metastásico, cáncer regional avanzado o metastásico, cáncer gastrointestinal o urotelial que se había diagnosticado en los últimos 6 meses, o tratamiento con bevacizumab las 6 semanas anteriores.

Tabla 3: Efectos adversos en pacientes con cáncer activo e incidencia de Tromboembolismo Venoso, de 64 años (DE 11).						
Seguimiento entre 9 y 12 meses, sin concretarse por los investigadores	Grupo Edoxabán, n= 522, N° eventos (%)	Grupo Dalteparina, n= 524, N° eventos (%)	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Todos	308/522 (59%)	286/524 (54,58%)	1,08 (0,97-1,2)	-4,42% (-10,42% a 1,53%)	-23 (65 a -10)	30,25%
Graves	217/522 (41,57%)	195/524 (37,21%)	1,12 (0,96-1,3)	-4,36% (-10,28% a 1,52%)	-23 (66 a -10)	30,18%
Relacionados con el fármaco	118/522 (22,61%)	100/524 (19,08%)	1,18 (0,93-1,5)	-3,52% (-8,45% a 1,39%)	-28 (72 a -12)	28,80%
Causan abandono del fármaco	101/522 (19,35%)	109/524 (20,8%)	0,93 (0,73-1,18)	1,45% (-3,4% a 6,31%)	69 (16 a -29)	8,47%
Con resultado fatal	116/522 (22,22%)	126/524 (24,05%)	0,92 (0,74-1,15)	1,82% (-3,28% a 6,94%)	55 (14 a -31)	10,36%

Abreviaturas: **IC 95%**: intervalo de confianza al 95%, **NNT**: número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo.

Cuadro 1: Equivalencias entre las escalas de Rendimiento ECOG y KARNOFSKY	
Estatus en la Escala de Rendimiento ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	Estatus en la Escala de Rendimiento de Karnofsky
0 - Totalmente activo, capaz de llevar a cabo sin restricción todo el rendimiento de antes de la enfermedad.	100 - Normal, no hay quejas, ninguna evidencia de enfermedad.
	90 - Capaz de llevar a cabo la actividad, normal; signos o síntomas menores de enfermedad.
1 - Restringido en actividad físicamente extenuante, pero es ambulatorio y capaz de llevar a cabo un trabajo de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo en casa ligero, trabajo de oficina.	80 - Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
	70 - Se preocupa por sí mismo, pero no puede llevar a cabo una actividad normal o hacer un trabajo activo.
2 - Ambulatorio y capaz de todo autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral; levantado más del 50% de las horas de vigilia.	60 - Requiere ayuda ocasional, pero es capaz de cuidar de la mayoría de sus necesidades personales.
	50 - Requiere asistencia considerable y atención médica frecuente.
3 - Capaz sólo de un limitado cuidado personal; confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas de vigilia.	40 - Discapacitado; requiere cuidados y asistencia especiales.
	30 - Severamente discapacitado; se indica hospitalización aunque la muerte no es inminente.
4 - Completamente discapacitado; no puede llevar a cabo ningún autocuidado; totalmente confinado a la cama o silla.	20 - Discapacitado; requiere cuidados y asistencia especiales.
	10 - Moribundo.
5 - Muerte	0 - Muerte