

Uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con cáncer.

Use of direct oral anticoagulants in cancer patients.

Gazzoni F¹, Ferrero M¹, Maspero G¹, Molnar S¹.

¹ Servicio de Hematología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina

florenciagazzoni@curf.ucc.edu.ar

Fecha recepción: 30/11/2023

Fecha aprobación: 27/12/2023



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 3: 27-34

Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: Cáncer, trombosis, anticoagulantes orales directos.

Keywords: Cancer, thrombosis, direct oral anticoagulants.

Resumen

Introducción: La aparición de eventos tromboembólicos es una complicación frecuente en pacientes con cáncer. Es una población de difícil tratamiento por presentar mayor prevalencia de trombosis recurrente con un riesgo de ocurrencia anual del 20%; y de hemorragias con un riesgo de ocurrencia anual del 12%.

Objetivos: describir la población de pacientes de la Clínica Universitaria Reina Fabiola con cáncer y trombosis tratados con anticoagulantes orales directos (DOACs); identificar la presencia de complicaciones hemorrágicas: sangrado mayor (SM), sangrado clínicamente relevante (SCR); y la presencia de trombosis recurrente.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo en mayores de 18 años con cáncer activo y tromboembolismo venoso anticoagulados con DOACs (rivaroxaban y apixaban). Resultados: la población fue de 49 pacientes. el 61% fue de sexo femenino, y la edad media de 60 años. El promedio de días de tratamiento anticoagulante que recibió cada paciente fue de 314 días. El sitio del tumor primario fue: 21% de los casos mama (n 10), 14%

(n 7) tumores del tracto gastrointestinal y 14 % (n 7) tumores de pulmón. Otras localizaciones fueron: riñón, melanoma, vesícula, próstata, vejiga, páncreas, linfoma, mieloma, sistema nervioso central. El 16% de los pacientes presentaron compromiso de SNC (2% (n 1) glioblastoma, 14% (n 7) metástasis cerebrales). En cuanto a la terapia oncológica 12 pacientes (25 %) recibieron terapia target, 24 pacientes (50%) anticuerpos monoclonales, 27 pacientes (55%) quimioterapia tradicional, 2 pacientes drogas inmunomoduladores, 1 paciente recibió sólo tratamiento quirúrgico y 2 pacientes adicionaron radioterapia. Durante el tratamiento, 14 (28.5%) pacientes recibieron reducción de dosis de la droga anticoagulante. De la subpoblación restante de 35 pacientes, 7 casos (20 %) de los pacientes presentaron episodios de retrombosis intratratamiento y 8 pacientes (23%) presentaron episodios de hemorragia (9 % SM y 14% SCR).

Discusión: En comparación con la bibliografía nuestra población presentó un porcentaje mayor de trombosis recurrente así como de SM y SCR. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de anticoagulante, la localización tumoral,

la presencia de metástasis en sistema nervioso central, el peso extremo, la alteración de la función renal o hepática ni el tipo de tratamiento oncológico que recibían.

Conclusión: El tratamiento con DOACs se asociaron a mayor trombosis recurrente y complicaciones hemorrágicas en nuestra población, comparado con la literatura. Los DOACs son una opción actual de tratamiento en los pacientes con cáncer. Se necesita mayor número de pacientes para determinar la seguridad y eficacia de DOACs en pacientes oncológicos de la vida real (excluidos de los ensayos clínicos).

Summary

Introduction: The appearance of thromboembolic events is a frequent complication in cancer patients. It is a population that is difficult to treat because it has a higher prevalence of recurrent thrombosis with an annual risk of occurrence of 20%; and hemorrhages with an annual risk of occurrence of 12%.

Aims: to describe our population with thrombosis and cancer on DOACs (rivaroxaban and apixaban) at Clínica Universitaria Reina Fabiola. To identify bleeding complications, major bleeding (MB) and clinically relevant non-major bleeding (CNRMB). To identify recurrent thrombosis.

Materials and methods: retrospective descriptive study. People over 18 years of age with active cancer and venous thromboembolism on treatment with direct oral anticoagulants (DOACs): rivaroxaban and apixaban. Patients with thrombosis in unusual sites were included.

Results: The population was 49 patients. 61% were female, and the average age was 60 years. The average number of days of anticoagulant treatment that each patient received was 314 days. The primary tumor site was: 21% of cases breast (n 10), 14% (n 7) gastrointestinal tract tumors and 14% (n 7) lung tumors. Other locations were: kidney, melanoma, gallbladder, prostate, bladder, pancreas, lymphoma, myeloma, central nervous system. 16% of patients presented CNS involvement (2% (n 1) glioblastoma, 14% (n 7) brain metastases). Regarding oncological therapy, 12 patients (25%) received target therapy, 24 patients (50%) monoclonal antibodies, 27 patients (55%) traditional chemotherapy, 2 patients received immunomodulatory drugs, 1 patient received

only surgical treatment and 2 patients added radiotherapy. During treatment, 14 (28.5%) patients received dose reduction of the anticoagulant drug. Of the remaining subpopulation of 35 patients, 7 cases (20%) of the patients presented episodes of intratreatment thrombosis and 8 patients (23%) presented episodes of hemorrhage (9% SM and 14% SCR).

Discussion: Compared to the literature, our population presented a higher percentage of recurrent thrombosis as well as bleeding. No statistically significant relationship was found between the type of anticoagulant, tumor location, the presence of metastasis in the central nervous system, extreme weight, alteration of kidney or liver function or the type of oncological treatment received.

Conclusion: Major rates of recurrent thrombosis and bleeding were associated with DOACs treatment in our cancer patients. Larger numbers of patients are needed to determine the safety and efficacy of DOACs in real-life oncology patients (excluded from clinical trials).

Introducción

La aparición de eventos tromboembólicos es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer. Un 20% de los casos de tromboembolismo venoso (TEV) tiene diagnóstico de enfermedad oncológica, y el tromboembolismo venoso es la segunda causa de muerte en esta población. El riesgo de trombosis en los pacientes con cáncer aumenta en promedio siete veces, siendo mayor en algunos subtipos de tumores⁽¹⁾. Otras complicaciones que se pueden presentar son trombosis recurrente con un riesgo de ocurrencia anual del 20%; hemorragias con un riesgo de ocurrencia anual del 12%; y síndrome post trombótico⁽²⁾.

Hay tres estudios clínicos⁽³⁻⁵⁾ que demuestran la no inferioridad de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) en comparación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con cáncer activo. Algunas de las limitaciones de estos estudios son la exclusión de pacientes con tumores que comprometen el sistema nervioso central (SNC), diagnóstico de trombosis en sitios inusuales, pesos extremos, falla renal o hepática.

Históricamente el tratamiento anticoagulante de

elección en los pacientes con cáncer y trombosis consistía en HBPM. La frecuencia en el uso de DOACs aumentó en los últimos años debido al menor costo, mayor facilidad de acceso y vía de administración oral.

Los pacientes con tumores intracraneales tienen mayor riesgo de complicaciones trombóticas (incidencia de 20-30%) y hemorragia intracraneal (HIC). Datos limitados sugieren que la anticoagulación no aumenta el riesgo de HIC en pacientes con metástasis cerebrales, pero puede aumentarlo en tumores cerebrales primarios⁽⁶⁾.

Actualmente, uno de los principales desafíos de la práctica diaria se refleja en que la realidad de los pacientes no está representada en la población incluida en los grandes estudios clínicos (poblaciones seleccionadas) lo que representa una dificultad a la hora de decidir el tratamiento anticoagulante óptimo en algunos pacientes.

Realizamos un registro del uso de DOACs en pacientes con cáncer en nuestra población, teniendo como objetivos: describir a nuestra población con trombosis y cáncer tratados con DOACs; así como la presencia de complicaciones hemorrágicas: sangrado mayor (SM), sangrado clínicamente relevante (SCR); y trombosis recurrente.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en pacientes con trombosis y cáncer tratados con DOACs del Servicio de Hematología y Oncología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola de Córdoba, entre enero de 2020 y junio de 2023. Se recopilaron los datos de las historias clínicas.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con cáncer activo y tromboembolismo venoso anticoagulados con DOACs (rivaroxaban y apixaban).
- Pacientes con trombosis en sitios inusuales
- Pacientes con trombosis asociada a catéter
- Pacientes con tumor cerebral primario y/o secundario.
- Pacientes cuyo tratamiento oncológico no presenta interacción farmacológica con el uso de DOACs.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo/o concomitante con otro tipo de anticoagulante.

Variables del estudio:

*Variables demográficas: edad, sexo.

*Variables clínicas: índice de masa corporal (IMC), clearance de creatinina (ClCr), función hepática, localización y tipo del tumor, estadio de la enfermedad oncológica, compromiso primario o secundario de SNC, localización de la trombosis, tipo de tratamiento anticoagulante, duración del tratamiento anticoagulante, dosis inicial y necesidad de cambio de dosis durante el tratamiento, presencia de hemorragia, sangrado mayor (SM) o sangrado clínicamente relevante (SCR) determinado por la *ISTH*⁽⁷⁾, y presencia de episodios de retrombosis.

Análisis estadístico:

Con los datos recopilados de las historias clínicas, se creó una base de datos de tipo Excel que se utilizó posteriormente para el procesamiento de datos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desvío estándar), y para las variables categóricas se calcularon distribuciones absolutas y porcentuales. Se aplicó test chi-cuadrado en la correlación de variables categóricas. En todos los casos, se consideró un nivel de significancia de 0.05 (valor p 0.05). Para procesamiento de los datos, se utilizó el soft estadístico InfoStat (v.2020). Los resultados se presentaron en forma de tablas o gráficos.

Resultados

La población inicial estudiada estuvo conformada por 49 pacientes con cáncer y TEV tratados con DOACs, atendidos en el periodo comprendido entre enero de 2020 a junio de 2023 en la Clínica Universitaria Reina Fabiola de Córdoba, Servicios de Hematología y Oncología. Los pacientes con cáncer y trombosis que recibieron tratamiento con otros anticoagulantes (HBPM o antagonistas de la vitamina K) durante ese periodo de tiempo no fueron evaluados ni incluidos en el registro. El 61% de la población eran de sexo femenino (n 30/49), la edad media fue de 60 años con un rango comprendido entre los 30 y 88 años. La media del tiempo de tratamiento anticoagulante con DOACs fue de 314 días (31-1928). Con respecto al tipo de DOAC utilizado, 25 pacientes recibieron rivaroxaban y 24 pacientes recibieron apixaban.

Con respecto a la localización del tumor los sitios más frecuentes fueron mama 21% (n 10/49), pulmón 14% (n 7/49) y tracto gastrointestinal 14% (n

7/49). El resto de los tumores presentaban frecuencia de localización más bajas (ver Tabla 1) comprometían riñón, melanoma, vesícula, próstata, vejiga, páncreas, linfoma, mieloma, ginecológico (ovario, cérvix, endometrio) y SNC.

El 16 % (n 8/49) de los pacientes presentaron compromiso de SNC. Un paciente tuvo diagnóstico de glioblastoma cerebral, y 7/49 pacientes presentaron metástasis cerebrales.

El 90% de los pacientes tenían función renal conservada con un clearance de creatinina >60 ml/min al momento de inicio del tratamiento anticoagulante. Ningún paciente presentó insuficiencia hepática, la mayoría tenía Child-Pugh A y solo 1 paciente era Child-Pugh B. (Tabla 1)

En cuanto al peso, el 51% (25/49) de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad (solo el 18% de los pacientes presentaron IMC > 30), un 4 % de los pacientes (n 2/49) tenían bajo peso al momento del inicio del tratamiento anticoagulante, y algunos pacientes perdieron peso durante el transcurso de su tratamiento oncológico con necesidad de modificar la dosis de anticoagulación (n 3/49).

Con respecto al tratamiento oncológico, 12 pacientes (25 %) recibieron terapia target, 24 pacientes (50%) anticuerpos monoclonales, 27 pacientes (55%) quimioterapia tradicional, solo 2 pacientes drogas inmunomoduladores, un paciente recibió sólo tratamiento quirúrgico y 2 pacientes sumaron radioterapia a la quimioterapia convencional. De los 49 pacientes, 22 (45%) recibieron terapias combinadas con dos o más tipos de terapias antes nombradas. Se revisó la presencia de interacciones farmacológicas de los tratamientos oncológicos con DOACS antes de iniciar la terapéutica anticoagulante.

Las localizaciones diagnósticas de trombosis al momento de la inclusión fueron las siguientes por orden de mayor a menor frecuencia: tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal, trombosis asociada a catéter, trombosis de sitio inusual (trombosis esplánicas) y trombosis Venosa Superficial. En algunos casos se solaparon más de una localización. (Gráfico 1) De los casos evaluados 10/49 pacientes (20%) corresponden a trombosis incidental por medio de estudios de imágenes.

Tabla 1. Características generales de la población (n 49)

Variable		n	%
Sexo	Femenino	30	61
	Masculino	19	39
IMC	< 18.5	2	4
	18.5-24.9	22	45
	25-29.9	16	33
	>30	9	18
ClCr(ml/min)	>60	44	90
	45-59.9	4	8
	30-44.9	1	2
Child-Pugh	B	1	2
Localización tumor	SNC	1	2
	Linfoma	3	6
	Ginecológico	4	8
	Gastrointestinal	7	14
	Pulmón	7	14
	Mama	10	21
	Otros	17	35
Estadío IV		32	71
Metástasis SNC		7	14

El 28.5 % (n 14/49) de los sujetos recibió reducción de la dosis de tratamiento anticoagulante. Las mismas fueron: rotación a dosis de profilaxis por decisión médica (n 9/14), descenso de peso (n 3/14), deterioro de la función renal (n 1/14) y tumor primario de SNC con alto riesgo de sangrado por imágenes (n 1/14).

Se evaluó presencia de trombosis recurrente y/o sangrado en la subpoblación de 35 pacientes que no recibieron ajuste de dosis de DOACs (excluidos los 14 que presentaron reducción de dosis). En este grupo 7/35 pacientes (20 %) de los pacientes presentaron nuevo episodio de trombosis; 6/7 eventos fueron en territorio venoso, y un evento en territorio arterial (gráfico 2). La localización tumoral en los pacientes con trombosis recurrentes fue: mama, próstata, tracto digestivo inferior, pulmón y páncreas. Debido a la escasa población, ninguna localización tumoral

se relacionó con eventos de trombosis. Todos los pacientes con trombosis recurrente suspendieron el tratamiento con DOACS y rotaron a HBPM.

Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron en el 8/35 (23%) de los pacientes. De este grupo, 3/8 pacientes suspendieron el tratamiento anticoagulante, y 5/8 redujeron dosis de DOACS a profilaxis post el evento hemorrágico.

3/14 pacientes (9%) presentaron sangrado mayor (hemorragia digestiva y genitorragia) con requerimiento transfusional. De éstos pacientes, 2 estaban en tratamiento con apixaban y un con rivaroxaban. 5/14 (14%) pacientes presentaron sangrado clínicamente relevante (hematuria, hemoperitoneo, metrorragia, sangrado extradural post intervención quirúrgica y mucoso pericostomía) (Gráfico 3). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el tipo de tratamiento oncológico recibido y

Gráfico 1. Localización de trombosis al inicio del tratamiento.

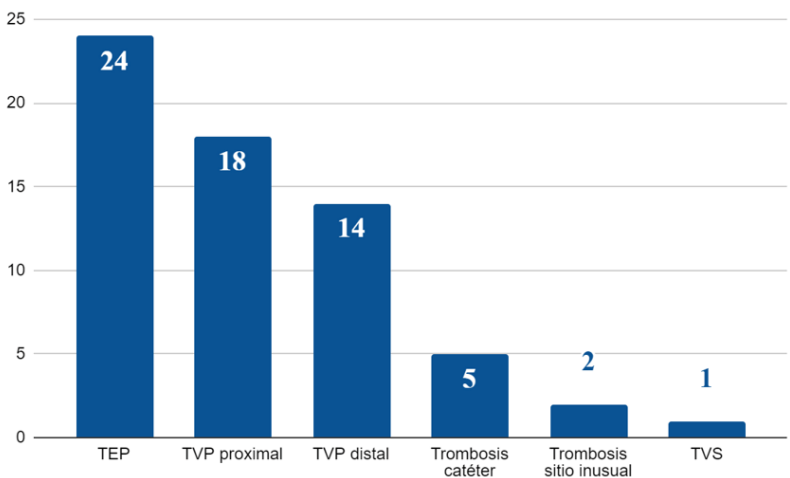
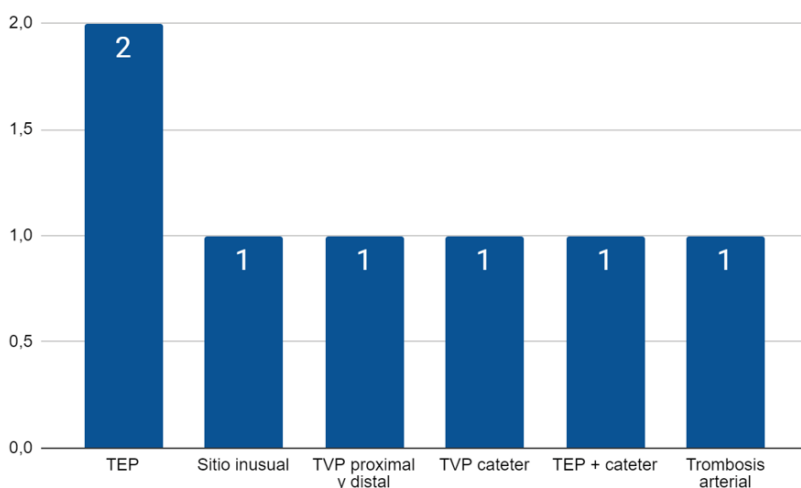


Gráfico 2. Localización de la retrombosis.



los eventos de hemorragia. Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre el anticoagulante, la localización tumoral, la presencia de metástasis en SNC, el peso extremo, alteración de la función renal o hepática.

El 38,77% (en 19/49) de la población total falleció por causas no relacionadas al tratamiento anticoagulante (18 por progresión de la enfermedad y 1 por NAC severa por COVID 19). No hubo muertes en relación a eventos de trombosis ni hemorragia.

Discusión

El uso de DOACs en pacientes con trombosis y cáncer es un avance importante en términos de calidad de vida al ser una medicación vía oral, a diferencia de la HBPM. A su vez, desde el punto de vista económico el precio es más accesible para la población general. Varios estudios publicados han validado la no inferioridad de los DOACs con respecto a la HBPM en pacientes con cáncer⁽³⁻⁵⁾.

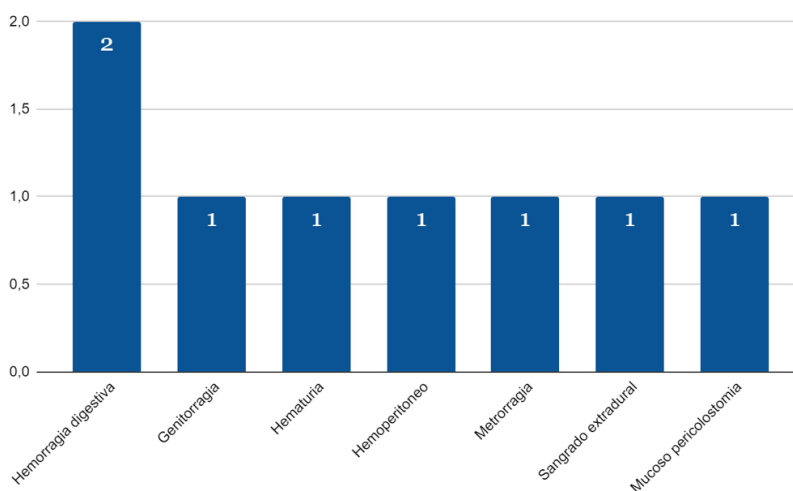
Las Guías ASCO⁽⁸⁾ y las guías ITAC 2022⁽⁹⁾ proponen como anticoagulación inicial y de mantenimiento a edoxaban, apixaban, o rivaroxaban durante al menos 6 meses, en pacientes que no presenten alto riesgo de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria. Tres ensayos controlados aleatorios que compararon DOACs con HBPM (*CARAVAGGIO*, *CASTA-DIVA* y *CANVAS*)^(5,10,11) y 9 de 11 metanálisis⁽⁹⁾ que agrupan los resultados de *HOKUSAI*, *SELECT-D*, *ADAM-VTE* y *CARAVAGGIO* (2.894 pacientes) demostraron disminución de la recurrencia de trombosis sin aumento en los episodios de sangrado mayor. El aumento en el riesgo de hemorragia

mayor se observó en sujetos con neoplasias malignas gastrointestinales y probablemente en sujetos con neoplasias genitourinarias⁽⁸⁾.

En nuestra población la presencia de trombosis recurrente fue elevada (20%) comparada con los datos publicados. En un metaanálisis de los ensayos de Raskob y Young⁽¹²⁾, los DOACs se asociaron con un riesgo menor de TEV (RR, 0,65; IC del 95 %, 0,42 a 1,01). En un estudio que incluyó nueve metanálisis⁽¹³⁾, la recurrencia de TEV fue similar en DOACs vs HBPM (5,4 % vs 5,9 % respectivamente). La tasa mayor de trombosis recurrente en este registro podría explicarse al tratarse de una población no seleccionada y con un número muy pequeño de pacientes.

En referencia a los sangrados como complicación del tratamiento anticoagulante la bibliografía refiere un 12% de incidencia en pacientes con cáncer y toma de DOACs, mientras que la que tenemos en esta población es mayor, llegando al 23%. En el estudio que incluye un metaanálisis⁽¹³⁾, se evidenció sangrado en 10,8 % HBPM vs 11 % DOACs. En el estudio *SELECT D*⁽⁴⁾, el riesgo de hemorragia no mayor clínicamente relevante fue mayor con rivaroxaban, principalmente en tumores del tracto digestivo. En el estudio *CARAVAGGIO*⁽⁵⁾, el sangrado mayor ocurrió en 3,8% del grupo apixaban vs 4% del grupo dalteparina. En nuestra población no encontramos relación significativa entre el sangrado y el DOACs utilizado. Presentamos menor SM (9 %) que SCR (14%). Las complicaciones de sangrado fueron ligeramente más frecuentes en los pacientes tratados con rivaroxaban (5 pacientes) vs apixaban

Gráfico 3. Complicaciones hemorrágicas.



(3 pacientes). El sangrado mayor en nuestros pacientes no tuvo relación con la localización tumoral, a diferencia de lo reportado.

Siete de nuestros pacientes presentaban metástasis cerebrales. Ninguno de ellos se asoció a complicaciones hemorrágicas. Esta población es de particular interés ya que no están representados adecuadamente en los trials. En la cohorte *SELECT D*⁽⁴⁾, solo se incluyeron 3 pacientes con tumores cerebrales primarios sin hemorragias informadas y no se informó el número de pacientes con metástasis cerebrales. En el estudio *HOKUSAI*⁽³⁾, 2 de 31 (6,5%) pacientes con tumores cerebrales tratados con edoxaban fueron diagnosticados con una hemorragia importante. No se proporcionaron detalles sobre la naturaleza de las hemorragias principales ni si alguna fue intracraneal. El estudio *CARAVAGGIO*⁽⁵⁾ no incluyó pacientes con tumores cerebrales.

En cuanto a el tratamiento oncológico, las probables consecuencias de las interacciones entre las diferentes drogas y los DOACs son poco conocidas. Un estudio retrospectivo de farmacovigilancia realizado por la *FDA*⁽¹⁴⁾, que investigó las reacciones adversas

en 36066 pacientes tratados con DOACs y drogas inductoras o inhibidoras de la enzimas CYP3A4; no encontraron consecuencias clínicas relevantes (sangrado o ACV), excepto con la dupla DOACS y neratinib, donde se requiere mayor información. En nuestro registro ningún paciente recibió esta última droga.

Conclusión

Los reportes en pacientes de la vida real son importantes, ya que reflejan la actividad de la práctica clínica diaria del hematólogo. El paciente con trombosis y cáncer es un desafío diario debido a la mayor tasa de re trombosis y la presencia de hemorragia o procedimientos invasivos, que obligan a reducir o suspender el tratamiento anticoagulante. En nuestra serie de casos el uso de DOACS en pacientes oncológicos se asoció a mayor tasa de recurrencia trombótica así como mayor número de complicaciones hemorrágicas. Estos resultados no son concluyentes debido al escaso número de pacientes evaluados (factor limitante).

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Maneyro AJ. Trombosis y cáncer. Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT. 2018; Vol 22: 311-315.
2. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010; 102 Suppl 1: S2-9.
3. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29231094.
4. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 36:2017-2023, 2018
5. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2018 Sep;118(9):1668-1678.
6. Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al: Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost* 17:72-76, 2019
7. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2119–26
8. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update
9. Farge D, Frere C, Connors, J, y col. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. *Lancet Oncol*. 2022; Vol 23:334–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
10. 2020; 382: 1599–607. 10 Planquette B, Bertolotti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban versus dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2022; 161: 781–90. 11
11. Schrag D, Uno H, Rosovsky RPG, et al. The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: the CANVAS pragmatic randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2021; 39 (suppl 15): 12020 (abstr)
12. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al: Direct oral anti-coagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 173:158-163, 2019.
13. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, et al: Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol* 230:214-221, 2017.
14. Screening for clinically relevant drug-drug interactions between direct oral anticoagulants and antineoplastic agents: a pharmacovigilance approach Bang Truong 1, Lori Hornsby 2, Brent I Fox 1, Chiahung Chou 1, Jingyi Zheng 3, Jingjing Qian.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.