



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

**COSTE-EFECTIVIDAD DEL RIVAROXABÁN FRENTE A DALTEPARINA PARA  
PREVENCIÓN DE TROMBOSIS RECURRENTE EN EL PACIENTE CON  
CÁNCER**

**José Alexander Yate Cruz**  
**jose.yate@urosario.edu.do**  
**Andrea Liliana Puentes Díaz**  
**andreal.puentes@urosario.edu.co**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**  
**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**  
**UNIVERSIDAD CES**  
**Facultad de Medicina**  
**Especialización Epidemiología**

**Bogotá**  
**Agosto de 2019**  
**COSTE-EFECTIVIDAD DEL RIVAROXABÁN FRENTE A DALTEPARINA PARA**  
**PREVENCIÓN DE TROMBOSIS RECURRENTE EN EL PACIENTE CON**  
**CÁNCER**

**José Alexander Yate Cruz**  
**Andrea Liliana Puentes Díaz**

**Trabajo de grado para aspirar al título de especialista en Epidemiología**

**Tutor metodológico**  
**Anacaona Martínez Del Valle, MD MsC MBA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**  
**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**  
**UNIVERSIDAD CES**  
**Facultad de Medicina**  
**Especialización Epidemiología**

**Bogotá  
Agosto de 2019**

## **CONTENIDO**

RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	8
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA .....	9
1.3. PREGUNTA DE EVALUACIÓN .....	11
2. MARCO TEÓRICO .....	12
2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER .....	12
2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER .....	13
2.3. FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER .....	16
2.4. ESCALAS DE RIESGO .....	19
2.5. PROFILAXIS PRIMARIA .....	21
2.6. ANTICOAGULACIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER .....	23
3. OBJETIVOS .....	28
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	28
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
4. METODOLOGÍA .....	29
4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO .....	29
4.2. TIPO DE ESTUDIO .....	29
4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LITERATURA Y EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	29
4.4. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE COSTOS .....	30
4.5. DESCRIPCIÓN DE DESENLACES .....	32
4.5.1. DESENLACE EFICACIA .....	32
4.5.2. DESENLACE SEGURIDAD .....	33
4.6. SUPUESTOS DE LA EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES .....	33
4.7. HORIZONTE TEMPORAL .....	35
4.8. PERSPECTIVA DEL ANÁLISIS .....	35



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

4.9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	35
4.10.	TEORÍA DE DECISIÓN .....	36
4.11.	SUPUESTOS DEL MODELO FÁRMACO-ECONÓMICO.....	36
4.12.	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD .....	37
4.13.	PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	37
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	39
6.	RESULTADOS .....	40
7.	DISCUSIÓN .....	47
8.	CONCLUSIONES .....	50
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	51
10.	ANEXOS .....	59
	ANEXO 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS PRISMA.....	59
	ANEXO 2. MATRIZ DE EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	70
	ANEXO 2A. IDENTIFICACIÓN E INTERVENCIONES DE LOS ESTUDIOS.....	70
	ANEXO 2B. INTERVENCIÓN, COMPARADOR Y DESENLACES DE LOS ESTUDIOS.....	73
	ANEXO 2C. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	76
	ANEXO 3. RECONSTRUCCIÓN DE PRECIOS .....	84
	ANEXO 4. PROYECCIÓN DE COSTOS ESCENARIO NORMATIVO .....	85
	ANEXO 5. PROYECCIÓN DE COSTOS ESCENARIOS SENSIBILIZADOS.....	86

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para trombosis asociada a cáncer .....	16
Tabla 2. Modelo predictivo para tromboembolismo venoso asociado a quimioterapia .....	20
Tabla 3. Costos de los procedimientos asociados a los desenlaces .....	30
Tabla 4. Probabilidad del modelo.....	35
Tabla 5. Análisis normativo de los desenlaces.....	40
Tabla 6. Análisis de sensibilidad no administrando rivaroxabán a pacientes con neoplasias esofágicas/gastroesofágicas.....	42
Tabla 7. Análisis de sensibilidad no administrando rivaroxabán a pacientes con neoplasias urológicas .....	43
Tabla 8. Análisis de sensibilidad no administrando rivaroxabán a pacientes con neoplasias esofágicas/gastroesofágicas y urológicas .....	44
Tabla 9. Análisis de sensibilidad utilizando la proporción de trombosis más reciente para Colombia disminuyendo un 10% al costo de la dalteparina y aumentando 10% al costo del rivaroxabán. ....	46

## RESUMEN

**Introducción:** En Colombia, el 90,9% de los pacientes con cáncer y eventos trombóticos se manejan con heparinas de bajo peso molecular, el 9,1% de los pacientes tiene irregular o mala adherencia. Rivaroxabán, un nuevo anticoagulante oral ha mostrado menor recurrencia de trombosis venosa y mejor adherencia en ensayos clínicos controlados en pacientes con cáncer, sin embargo, los pacientes tratados con Rivaroxabán han presentado mayor riesgo de sangrado.

**Objetivo:** Realizar un análisis de coste-efectividad sobre el uso de rivaroxabán frente a dalteparina para la prevención de trombosis recurrente en pacientes con cáncer.

**Materiales y métodos:** El análisis de coste-efectividad se ha diseñado mediante un modelo farmacoeconómico, tomando como unidad de efectividad cada año de vida ganado por el tratamiento con rivaroxabán o dalteparina. La probabilidad de que aparezcan los desenlaces de interés se ha tomado de un ensayo clínico controlado que evalúa eficacia y seguridad de las dos intervenciones. Los costes valorados incluyen: el diagnóstico y tratamiento de los eventos de efectividad y seguridad. No se contemplan otros costos. La perspectiva del estudio es la del Sistema General de Seguridad Social Integral Colombiano y el horizonte temporal elegido para el análisis es 6 meses.

**Resultados:** Se analizó una cohorte hipotética de 10.000 pacientes en cada intervención. No hubo diferencia entre las intervenciones en los años de vida ganados (10,8 años de vida ganados). La cohorte de pacientes con Rivaroxabán presentó menos eventos trombóticos (3,94 vs 8,86%) y más episodios de sangrado (sangrado mayor 5,42% vs 2,95% y sangrado menor 12,3% vs 3,45%) El costo de 6 meses de tratamiento en la cohorte con Rivaroxabán es de COP 40.844'290.368 y el de Dalteparina es de COP 59.252'261.591. El análisis de sensibilidad evidenció que a pesar de un aumento del 10% en el costo de rivaroxabán y una disminución del 10% del costo de la dalteparina, rivaroxabán sigue siendo la opción más costoefectiva. Restringir el rivaroxabán en pacientes con neoplasia gastroesofágica incrementa la diferencia de costos en un 62% a favor del tratamiento oral.

**Conclusiones:** Rivaroxabán puede ser considerado una opción costo-efectiva para el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer ya que reduce costos cuando se compara con dalteparina. La seguridad del rivaroxabán aumenta con el uso discrecional en pacientes con patología urinaria y exclusión del paciente con cáncer esofágico y gastroesofágico.

Palabras claves: Rivaroxabán; dalteparina; cáncer; tromboembolismo; farmacoeconomía.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Colombia, 90.9% of patients with cancer and thrombotic events are treated with low molecular weight heparins, 9.1% of patients have irregular or poor treatment adherence. Rivaroxabán, a new oral anticoagulant, has shown less recurrence of venous thrombosis and better adherence in controlled clinical trials in cancer patients; however, the patients treated with Rivaroxabán have presented a higher risk of bleeding.

**Objective:** To perform a cost-effectiveness analysis about the use of rivaroxabán versus dalteparin for the prevention of recurrent thrombosis in cancer patients.

**Methods:** The cost-effectiveness analysis has been designed using a pharmacoeconomic model, taking each year of life gained by the treatment with rivaroxabán or dalteparin as the unit of effectiveness. The probability that the outcomes of interest appear have been taken from a controlled clinical trial that evaluates the efficacy and safety of both interventions. The assessed costs include: the diagnosis and treatment of the effectiveness and safety events. No other costs are contemplated. The perspective of the study is that of the Social Security General System in Health of Colombia and the time horizon chosen for the analysis is 6 months.

**Results:** A hypothetical cohort of 10,000 patients was analyzed in each intervention. There was no difference between the interventions in the years of life gained (10.8 years of life gained). The cohort of patients with Rivaroxabán had fewer thrombotic events (3.94 vs. 8.86%) and more bleeding episodes (major bleeding 5.42% vs. 2.95% and minor bleeding 12.3% vs. 3.45%) The cost of 6 months of treatment in the cohort with Rivaroxabán is COP 40,844'290,368 and in the cohort with Dalteparina is COP 59,252'261,591. The sensitivity analysis showed that despite a 10% increase in the cost of rivaroxabán and a 10% decrease in the cost of dalteparin, rivaroxabán remains the most cost-effective option. Restricting rivaroxabán in patients with gastroesophageal neoplasia increases the cost difference by 62% in favor of oral treatment.

**Conclusions:** Rivaroxabán can be considered a cost-effective option for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients since it reduces costs when compared with dalteparin. The safety of rivaroxabán increases with discretionary use in patients with urinary pathology and exclusion of the patient with esophageal and gastroesophageal cancer.

**Keywords:** Rivaroxabán; dalteparin; cancer; thromboembolism; pharmacoeconomics.

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes con cáncer activo tienen un mayor riesgo de tromboembolismo arterial y venoso, así como un mayor riesgo de eventos de sangrado. La trombosis asociada con el cáncer representa casi un 20% de todos los casos de tromboembolismo venoso (TEV), siendo ésta una de las principales causas de muerte, morbilidad, retrasos en la atención y aumento de los costos (1,2).

Los pacientes con neoplasias malignas que presentan algún tipo de TEV tienen un peor pronóstico y una menor tasa de supervivencia. En efecto, los eventos trombóticos son la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer después de la progresión de la enfermedad (3). Así mismo, otros estudios de cohortes contemporáneas han documentado que hasta un tercio (31%) de la enfermedad embólica está relacionada con el cáncer, lo cual está asociado con una alta mortalidad a los 30 días (24,2%), al año (66,3%) y a los 5 años (75,6%) (4).

Así mismo, se ha documentado que los pacientes con cáncer y trombosis tienen un mayor riesgo de TEV recurrente o sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes. La incidencia acumulada a un año de tromboembolismo recurrente es 20,7% en pacientes con neoplasias malignas comparada con 6,8% en pacientes sin cáncer [HR 3,2 IC 95% 1,9 – 5,4] y la incidencia acumulada a un año de sangrado mayor es de 12,4% en pacientes con neoplasias malignas comparada con 4,9% en pacientes sin éstas [HR 2,2 IC 95% 1,2 – 4,1]. Esto está relacionado directamente con la extensión del cáncer y generalmente ocurre durante el primer mes de tratamiento con anticoagulantes (5).

Es importante tener en consideración que además del escenario sintomático existe un grupo de pacientes que son detectados incidentalmente (embolismo pulmonar incidental), con una incidencia notificada en la literatura que varía entre el 1 y el 5%, probablemente subestimada y la cual incrementará con las nuevas técnicas de imagen, con tasas de recurrencia, sangrado y mortalidad, comparables a las de los pacientes sintomáticos (6).

Uno de los estudios pioneros, que documentó el beneficio de las heparinas de bajo peso molecular para los pacientes con trombosis es el CLOT del 2003 (7), el cual reportó una reducción del 52% en el riesgo de recurrencia a 6 meses en comparación con la warfarina, sin incrementar el riesgo de sangrado. Actualmente, las pautas internacionales recomiendan las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como tratamiento de primera línea para el manejo inicial y terapia a largo plazo en pacientes oncológicos con TEV (8,9).

Recientes investigaciones, han abordado la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en el manejo de los pacientes con TEV y cáncer, entre ellos,



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

revisiones sistemáticas con análisis de subgrupos de los estudios originales, documentando un perfil de eficacia y seguridad similar al de los otros anticoagulantes (10). Sin embargo, en el último año, nuevas publicaciones se han realizado específicamente en poblaciones con cáncer que evalúan directamente nuevos anticoagulantes orales (NOCAs) con dalteparina como el estudio de Young et al.(11), el cual afianza resultados previos. A partir de estos, podemos considerar al rivaroxabán como una nueva alternativa terapéutica para este grupo de pacientes. No obstante, en Colombia aún no hay indicación para el uso de este medicamento en pacientes con TEV y cáncer.

Por otro lado, es claro que los costos de la atención médica que genera cualquier tipo de TEV en los pacientes con cáncer son ostensiblemente altos para el sistema de salud. Se han reportado un costo incremental de hasta 80% en este grupo de pacientes, el cual se debe principalmente al manejo de las complicaciones y a la duración de las hospitalizaciones (12).

En Colombia solo tres investigaciones han estudiado la prevalencia de TEV en pacientes oncológicos. En 1996, Dennis et al. (13), reportaron una prevalencia de TEV asociado al cáncer de 11% en una muestra de 740 pacientes. Más adelante, en el 2008, Dennis et al.(14), encontró una prevalencia de 9,7% de cáncer en una muestra de 251 pacientes con embolia pulmonar. Finalmente en el 2018, en el estudio de Perilla (15), se encontró una incidencia acumulada de trombosis de 0,9% en una muestra de 253 pacientes, con incidencias por tipo de tumor similares a las reportadas en estudios internacionales. En este estudio, el TEV más frecuente fue la trombosis venosa profunda (53,7%), seguido del TEP (18,1%), y la incidencia de retrombosis fue del 11,5%. El tratamiento de elección para los eventos tromboembólicos en los pacientes de este estudio fueron las HBPM (90,9%) y dentro de estas, la más usada fue la dalteparina (87,4%), seguido de la enoxaparina (7,9%). Otras terapias empleadas fueron la warfarina (6,7%) y anticoagulantes orales directos (1,6%).

El rivaroxabán no está incluido en el Plan de Beneficios (PBS) del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia para esa indicación y no hay estudios que hayan evaluado la costo-efectividad de este medicamento frente a la terapia de elección.

## **1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

Cerca de un 15% de los pacientes con cáncer presentan algún episodio de TEV durante el curso de su enfermedad, presentando un alto riesgo de recurrencia y sangrado derivado de la terapia anticoagulante (16). El TEV es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer; las complicaciones más frecuentes entre los que sobreviven son el TEV recurrente, el síndrome post-trombótico, y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (17). Esto conlleva a una importante elevación de

los costos en la atención médica de estos pacientes y a una gran carga económica para el sistema de salud.

El tratamiento de elección para el TEV en pacientes con cáncer, de acuerdo a las guías de manejo internacionales son las HBPM (8,18,19). Sin embargo, hay varios problemas prácticos relacionados con el uso a largo plazo de estos agentes. Las HBPM requieren una inyección subcutánea diaria (lo cual puede generar dolor y molestias cutáneas a los pacientes), la dosis debe ajustarse de acuerdo al peso, y pueden asociarse con trombocitopenia inducida por heparina. Estos problemas influyen en la calidad de vida de los pacientes, en particular los que tienen cáncer. Tan solo alrededor de un 50% de los pacientes se adhieren adecuadamente al manejo a largo plazo con HBPM (20,21).

Los anticoagulantes orales directos tienen características favorables potenciales como una administración más fácil (administración oral y regímenes de dosis fijas), vidas medias similares a las de las heparinas, efecto anticoagulante predecible y pocas interacciones farmacológicas (22).

En vista de que la esperanza de vida de los pacientes oncológicos está incrementando con el uso de nuevas terapias y avances científicos de la patología tumoral, es fundamental desarrollar estrategias seguras y eficaces para mejorar la carga de la enfermedad tromboembólica, teniendo en cuenta que los anticoagulantes siempre aumentarán el riesgo de sangrado. Estas estrategias deberán valorar riesgo/beneficio, costos y adherencia del paciente al tratamiento, intentando conseguir una mejoría en los desenlaces clínicos.

Surge la necesidad de realizar un estudio de costo efectividad en nuestra población para representar numéricamente los gastos que conlleva tratar a los pacientes con HBPM y NOCAs luego de presentar un primer episodio trombótico, y los costos derivados del manejo de sus complicaciones. Esto con el fin de crear estrategias dirigidas a impactar positivamente en la calidad de vida de los pacientes, a disminuir las recurrencias y las complicaciones con su respectiva disminución en la mortalidad. Así mismo, puede generar una disminución de costos gracias a la optimización de recursos y por consiguiente a una menor carga de la enfermedad para el sistema de salud.

El presente estudio describe la metodología desarrollada para realizar el análisis de costo-efectividad de dalteparina comparado con rivaroxabán, bajo los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud publicado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (23).

Nuestra hipótesis de trabajo considera que el tratamiento con rivaroxabán en nuestra población puede reducir los costos derivados del tratamiento y complicaciones de la atención médica y que el uso discrecional de rivaroxabán en las poblaciones que tienen riesgo incrementado de sangrado mejora el rendimiento y disminuye los costos asociados con el tratamiento.

### 1.3. PREGUNTA DE EVALUACIÓN

<b>P</b>	Pacientes con cáncer activo (neoplasias sólidas o hematológicas) que presentan trombosis venosa (TV) primaria confirmado objetivamente bien sea trombosis venosa profunda (TVP) sintomática de miembro inferior proximal, tromboembolismo pulmonar (TEP) sintomático o TEP incidental.
<b>I</b>	Rivaroxabán 15 mg vía oral (VO) dos veces al día por las primeras 3 semanas y luego 20 mg VO una vez al día hasta completar 6 meses
<b>C</b>	Dalteparina 200 UI/Kg subcutánea (SC) una vez al día por los primeros 30 días y luego 150 UI/Kg SC una vez al día por 5 meses adicionales.
<b>O</b>	Razón costo-efectividad
<b>P</b>	Perspectiva: Sistema de salud colombiano

¿Cuál es la costo-efectividad de rivaroxabán frente a la de dalteparina para la prevención de trombosis recurrente en el paciente con cáncer valorado en el sistema de salud colombiano?

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Se sabe desde hace varias décadas que los pacientes con cáncer tienen un riesgo incrementado de presentar tromboembolismo venoso (TEV) con respecto a la población general. Se ha reportado que el riesgo de eventos trombóticos venosos sintomáticos en los pacientes con cáncer es 4 a 7 veces más probable que en los pacientes sin cáncer (17,24–27), aunque la incidencia de TEV en los pacientes con cáncer puede variar entre un 1 y un 8%, dependiendo de varios factores como el tipo de malignidad, el estadio de la enfermedad, el tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico, el tratamiento que esté recibiendo (17,24–30).

Adicionalmente, los pacientes con cáncer que presentan TEV tienen peor pronóstico y menor tasa de supervivencia. De hecho, en el estudio de Chew et al., se encontró que el diagnóstico de TEV es un predictor significativo de muerte en pacientes con cualquier tipo de cáncer y con cualquier estadio de la enfermedad durante el primer año de seguimiento (28). Los eventos trombóticos (que incluyen infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, paro cardíaco, isquemia mesentérica y TEV) configuran la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer después de la progresión misma de la enfermedad (3).

Las complicaciones después de un evento tromboembólico derivadas de la terapia anticoagulante son las hemorrágicas y la recurrencia de estos eventos; estas, a su vez, tienen una incidencia mayor en pacientes con cáncer. De acuerdo a lo reportado en la cohorte de 842 pacientes evaluados en el estudio de Prandoni et al, la incidencia acumulada a un año de tromboembolismo recurrente es 20,7% en pacientes con neoplasias malignas comparada con 6,8% [HR 3,2; IC 95% 1,9 – 5,4] y la incidencia acumulada a un año de sangrado mayor es de 12,4% en pacientes con neoplasias malignas comparada con 4,9% en pacientes sin éstas [HR 2,2; IC 95% 1,2 – 4,1]. Esto está relacionado directamente con la extensión del cáncer (5). En un estudio más reciente llamado Registro Informático de Enfermedad Tromboembólica (RIETE), se demostró una tasa de mortalidad a tres meses posterior a un tromboembolismo pulmonar (TEP) de 26,4% en pacientes con cáncer versus 4,1% en pacientes sin cáncer (31).

Los principales factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer pueden clasificarse en tres grupos: los relacionados con el paciente, los relacionados con el cáncer y los relacionados con el tratamiento. Dentro del primer grupo se encuentran la edad avanzada, la inmovilización prolongada, la raza negra, el sexo femenino, algunas comorbilidades (tromboembolismo arterial, infección, enfermedad pulmonar, anemia, enfermedad renal y obesidad) y la historia previa de TEV. Los



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

factores relacionados con el cáncer son el tipo de cáncer, el estadio, y el tiempo desde el diagnóstico. El mayor riesgo lo tienen el cáncer de páncreas, estómago, cerebro, riñón, hueso, pulmón y ovario, y dentro de las hematológicas, el mieloma y el linfoma. Los pacientes con metástasis a distancia tienen casi 2 veces mayor riesgo de TVE que los pacientes que no las tienen. La incidencia más alta de TVE se presenta durante el primer año después de diagnosticado el cáncer (24,25,28–30,32,33).

Finalmente, los factores relacionados con el tratamiento incluyen el tratamiento quirúrgico, la quimioterapia, la quimioterapia adyuvante, la terapia hormonal, los agentes antiangiogénesis, los agentes inmunomoduladores y los regímenes combinados. La principal causa de muerte en los 30 días posteriores a la cirugía de cáncer son los eventos tromboembólicos. El riesgo es 2,2 veces mayor en pacientes que reciben quimioterapia y 1,6 veces mayor en pacientes que reciben terapia hormonal comparado con los pacientes que no reciben estas modalidades terapéuticas (24,34,35).

En Colombia, Dennis et al. (13), reportaron en 1996 una prevalencia de TEV asociado al cáncer de 11% en una muestra de 740 pacientes, y en el estudio de Perilla del 2018 (15), se encontró una incidencia acumulada de trombosis de 0,9% en una muestra de 253 pacientes, con incidencias por tipo de tumor similares a las reportadas en estudios internacionales. En este estudio, el TEV más frecuente fue la trombosis venosa profunda (53,7%), seguido del TEP (18,1%), y la incidencia de retrombosis fue del 11,5%.

## **2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER**

Los mecanismos mediante los cuales se desarrolla el trombo en los pacientes con neoplasias son diferentes a los que se presentan en pacientes que no tienen una condición tumoral, la carga que tiene cada uno de los factores de riesgo, propios del paciente, del tumor, de la quimioterapia, de las moléculas y hallazgos de laboratorios que influyen en el riesgo trombótico general del paciente es desconocida (36,37). El estado hipercoagulable asociado al cáncer involucra varios mecanismos independientes que interactúan entre sí y están constituidos por la interacción entre las células cancerosas, las células huésped y el sistema de coagulación (38).

Los procesos más importantes asociados con el desarrollo de trombosis en pacientes con cáncer incluyen la expresión de proteínas hemostáticas por células tumorales, la formación de micropartículas, así como de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, sustancias proangiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento producido por células del huésped y/o células tumorales, y la expresión de moléculas de adhesión para fusionar plaquetas, leucocitos y células endoteliales. El principal mecanismo

implicado es el aumento de la capacidad que desarrollan las células tumorales de activar el sistema hemostático del huésped, y este fenómeno es favorecido y perpetuado por los mismos oncogenes involucrados en la transformación neoplásica celular (36).

El factor tisular (TF) que producen las células neoplásicas es considerado el detonante inicial de las alteraciones en la coagulación que se presentan en la trombosis asociada a cáncer. El factor tisular activa el factor VII, formando un complejo factor VII-FT. Este complejo estimula y facilita la activación del factor X, lo que conlleva a la formación del factor Xa. Además de este paso, algunos tumores producen procoagulante del cáncer (CP) el cual actúa de forma directa sobre el factor X independiente del factor VII (36,39). Este procoagulante del cáncer, es una cisteína proteasa, que solo es expresada por tejido neoplásico maligno. Su actividad parece estar impulsada por la etapa del cáncer, dado que las concentraciones mayores se presentan durante el inicio de la enfermedad (17). Siguiendo la cascada de coagulación normal, el factor Xa aumenta la generación de trombina, lo cual perpetúa aún más el proceso de coagulación. Este mecanismo amplificado promueve más la activación plaquetaria, llevando a la formación de múltiples trombos en el endotelio vascular (39).

En células vasculares normales, la expresión de factor tisular normalmente no ocurre, excepto cuando es favorecido por citoquinas inflamatorias o por lipopolisacáridos bacterianos. En células neoplásicas, el factor tisular es producido constitutivamente, lo cual, como ya fue explicado, trae consigo la activación de la vía extrínseca de la coagulación. Un estudio desarrollado por Kakkar et al (40), documentó niveles elevados de sustancias procoagulantes en pacientes con cáncer (FT, factor VIIa, el complejo de trombina-antitrombina y los fragmentos de protrombina) comparado con los controles sanos, lo cual sugiere un papel importante en la activación de la vía extrínseca de la coagulación, a diferencia de los niveles parcialmente elevados del factor XIIIa. Esto indica que la vía intrínseca no desarrolla un papel preponderante en los estados de hipercoagulabilidad observados en los pacientes con neoplasia (38).

Otra sustancia procoagulante producida por las células tumorales, la heparanasa, degrada la matriz extracelular, regula la expresión del factor tisular e interactúa con el inhibidor de la vía del factor tisular en las células endoteliales y tumorales a nivel de la membrana de la superficie celular, llevando a una mayor actividad coagulante de esta superficie. Otro mecanismo descrito mediante el cual la heparanasa incrementa la actividad del sistema de coagulación está dado por un efecto directo sobre la actividad del factor tisular, implicando un aumento en la producción del factor X, proceso previamente descrito (36,41).

Nuevos procesos y moléculas involucradas en la activación de la coagulación favorecida por el tumor recaen en la generación de micropartículas (MP) de las células neoplásicas, las cuales contienen altas concentraciones de fosfatidilserina procoagulante y factor tisular. La producción de micropartículas por las células



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

neoplásicas puede estar controlada por eventos genéticos que se presentan en la génesis tumoral a nivel de la activación e inhibición de oncogenes y los genes supresores de tumor. Algunas neoplasias malignas hematológicas como las leucemias mieloides agudas y mieloma, múltiple expresan niveles elevados de micropartículas (36,42).

Modelos experimentales de neoplasias humanas han proporcionado evidencia de que la transformación neoplásica mediada por genes del oncogén y el represor (activación de MET, inducción de K-ras, y pérdida de p53) activan la coagulación como descriptores de la transformación neoplásica. Adicionalmente, una mutación en el gen EGFR favorece que las células neoplásicas sean hipersensibles a la acción de las proteínas de la coagulación, como lo es el factor tisular. Estos hallazgos confirman la elevada asociación entre cáncer y trombosis, teniendo en cuenta que el cáncer aumenta el riesgo de trombosis y las sustancias que favorecen la trombosis estimulan el crecimiento y diseminación del cáncer (36).

El proceso fisiológico normal de la generación de trombos y destrucción de los mismos es llevado a cabo por el activador del plasminógeno tisular, el cual promueve la fibrinólisis. En los pacientes con cáncer, una vez se forman los trombos patológicos en las células endoteliales, favorecido por las células neoplásicas, el inhibidor de la activador del plasminógeno [PAI-1], secretado por las células tumorales inhibe el sistema fibrinolítico, el cual promueve la deposición de fibrina y conduce a la formación de trombos de fibrina (39). Profundizando un poco más en la interacción de las células tumorales con el sistema fibrinolítico del huésped, debe resaltarse que las células neoplásicas pueden expresar sustancias procoagulantes y fibrinolítico como el plasminógeno, activadores plasminógeno, inhibidores del plasminógeno [PAI-1] y [PAI-2] y los receptores como la anexina II. Probablemente, dependiendo de la producción de qué sustancias prevalezca, protrombóticas o antifibrinolíticas, las manifestaciones clínicas pueden diferir bastante, presentando síntomas de sangrado como se observa por ejemplo en la leucemia o tromboembolismo venoso como se puede evidenciar en los tumores sólidos, (36).

A nivel de las células vasculares normales del huésped, las células cancerosas inducen una interacción con las células endoteliales, las plaquetas y los leucocitos, induciendo el fenotipo procoagulante mediado por el factor tisular del huésped, esto es llevado a cabo por citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) factores proangiogénicos, estimulantes del crecimiento (VEGF, G-CSF) y agonistas de la agregación plaquetaria como lo es la adenosina y trombina, esto en unión a la mayor capacidad de expresar moléculas de adhesión celular, mediante las cuales las células tumorales se adhieren a células sanguíneas y la pared del vaso. Las plaquetas se activan con las células tumorales mediante la adhesión célula-célula a través de un proceso conocido como agregación plaquetaria inducida por células tumorales. Las plaquetas activadas adherentes liberan micropartículas procoagulantes (MP), que perpetúan la deposición de fibrina y la formación de microtrombos. Otro papel descrito por las plaquetas es el de proteger a la

superficie de las células tumorales del reconocimiento inmunológico, dando como resultado "recubrimiento plaquetario" de células neoplásicas que las protegen de las células asesinas naturales (NK) (36).

Las plaquetas y los neutrófilos de forma independiente tienen sus implicaciones y papel en el desarrollo de complicaciones asociadas a cáncer. Recientemente se ha descrito la interacción plaqueta-neutrófilo como un componente crucial de la enfermedad neoplásica. Los neutrófilos se encuentran en el tejido tumoral en altas cantidades, formando trampas extracelulares de neutrófilos (NET), los cuales actúan como señal estimuladora para las plaquetas, incrementando la agregación y la trombosis. Las plaquetas a su inversa actúan como estimulantes para la formación de NET (36).

### 2.3. FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER

En 1856, Rudolf Virchow postuló una tríada de afecciones que conducen a trombosis: lesión endotelial, estasis circulatoria y anomalías en los componentes de la coagulación de la sangre (37). Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas pueden dividirse en características del paciente, factores tumorales y factores relacionados con el tratamiento (38). Tabla 1.

**Tabla 1. Factores de riesgo para trombosis asociada a cáncer**

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR	FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO	BIOMARCADORES
Género femenino	Sitio anatómico tumor	Cirugía mayor	Expresión elevada de factor tisular por celular tumorales
Edad avanzada	Histología tumor	Hospitalización	Conteo plaquetario pre quimioterapia >350.000/mm
Raza (etnia negra)	Estadio avanzado cáncer	Terapia cáncer	Conteo leucocitos pre quimioterapia >11.000/mm
Comorbilidades comunes: diabetes, obesidad, previa embolia venosa, aterosclerosis	Periodo inicial después diagnóstico de cáncer	Agentes estimulantes eritropoyesis	Dímero D elevado
Mutaciones protrombóticas		Catéter venoso central	Niveles elevados de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveles de factor tisular</li> <li>- P-selectina soluble</li> </ul>



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
Rosario

			- Proteína c reactiva
--	--	--	-----------------------

**Fuente:** Tomado y adaptado de: Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. Clin Med Insights Oncol. 2014;8:129–37 (38).

Algunos estudios de cohorte y otros de casos y controles, han identificado asociaciones de los factores de riesgo independientes del paciente para el desarrollo de trombosis asociada a cáncer, los cuales incluyen edad avanzada >65 años, género femenino, pertenecer a etnia racial negra, y algunas comorbilidades como trombosis arterial, enfermedad cardiopulmonar, enfermedad renal, anemia e infección (26,33). De igual forma, se ha documentado la relación que presenta el tener más de una comorbilidad en el riesgo de desarrollar trombosis asociada a cáncer, en conjunto con los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de enfermedad tromboembólica como lo son la obesidad y diabetes (38,43). El tener una historia pasada de eventos trombóticos es un factor de riesgo, en el estudio @RISTOS, los pacientes con neoplasia sometidos a cirugía por cáncer, aquellos con TEV previo tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar nueva trombosis (OR 6,0; IC 95% 2.1 a 16.8) (34). Hallazgos con asociación significativa fueron documentados en los portadores de la mutación del factor V Leiden que también tenían cáncer, quienes tenían un riesgo 12 veces mayor en comparación con las personas sin cáncer y con la mutación del factor V Leiden (OR ajustado, 12,1; IC 95% 1.6-88.1) (25).

Los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis asociados al cáncer que están relacionados con el tumor incluyen, dentro de otros, el sitio del tumor primario, el cual ha sido identificado de manera constante en múltiples estudios. El cáncer de páncreas, estómago, útero, riñón, pulmón y los tumores cerebrales primarios se asocian con las tasas más altas de trombosis asociada a cáncer (44). Otros estudios de casos y controles basados en la población, han identificado a los pacientes con neoplasias hematológicas con el mayor riesgo de TEV (OR 28,0; IC 95% 4.0 a 199.7), seguido de pulmón (OR 22,2; 95% IC 95% 3.6 a 136.1) y cánceres gastrointestinales (OR 20,3; IC 95% 4.9 a 83.0) (25). Cánceres como el de próstata y mama están asociados con un bajo riesgo de trombosis; sin embargo, al ser dos de los cánceres más prevalentes en todo el mundo es frecuente ver esta complicación en este grupo de pacientes (45).

En relación al tipo histológico, las tasas son más altas en pacientes con adenocarcinoma en comparación con aquellos con carcinoma de células escamosas (46,47). Para la extensión del tumor, algunos estudios han identificado la etapa del cáncer como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica (28,44); los pacientes con cáncer con metástasis a distancia tenían un mayor riesgo en comparación con aquellos sin metástasis a distancia (OR ajustado 19.8; IC 95% 2.6-149.1) (25). En relación al periodo después del



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

diagnóstico de cáncer, el mayor riesgo fue documentado durante los primeros 3 meses (HR 53,5; IC 95% 8.6 a 334.3) (25). Muchas intervenciones ocurren en este período inicial, lo que probablemente contribuye al riesgo, como ha sido evidenciado durante el inicio y los primeros ciclos de quimioterapia en pacientes con linfoma y cáncer de pulmón (44).

Dentro de los factores de riesgo relacionados con el tratamiento se encuentran la quimioterapia, incrementando el riesgo 2.2 veces (IC 95% 1.8–2.7) y la terapia hormonal en 1.6 veces (IC 95% 1.3–2.1) comparado con aquellos pacientes que no reciben estas modalidades de tratamiento (29,33).

En un estudio prospectivo, los regímenes basados en platino se asociaron significativamente con tromboembolia venosa ( $p = 0.0166$ ) (48). En un análisis exploratorio de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con cáncer gastroesofágico, los hallazgos fueron similares con un incremento en el riesgo de trombosis en pacientes que reciben quimioterapia a base de platinos (49). Agentes como la talidomida y la doxorubicina incrementan el riesgo de trombosis asociada a cáncer. De la misma manera, se ha observado un incremento del riesgo de trombosis con el uso de lenalidomida (44). Otro medicamento que ha reportado riesgo de trombosis es el bevacizumab, el cual documentó mayor riesgo de eventos arteriales relacionados con su uso (HR 2,0; IC 95%, 1.05 a 3.75) pero no de eventos venosos (HR 0.89; IC 95%, 0.66 a 1.20) (50). Algunos metanálisis de datos agregados también han encontrado un riesgo significativamente mayor de TEV relacionado con el uso de bevacizumab (RR 1,3; IC 95% 1.1 a 1.6) (51).

Una amplia variedad de fármacos, como los inhibidores de la tirosina quinasa y los inmunomoduladores, han sido identificado como factores de riesgo para el desarrollo de trombosis. Debe resaltarse el papel de los agentes antiangiogénicos ya que alteran la homeostasis endotelial y son propensos a la generación de enfermedad tromboembólica (45). Otros medicamentos como los utilizados para la terapia de apoyo para el manejo de la anemia, una complicación multifactorial frecuente en pacientes con cáncer, como lo son los estimulantes de la eritropoyesis, también han evidenciado un incremento del riesgo y desarrollo de trombosis (RR 1,7; IC 95% 1.4 a 2.1) (44,52).

La cirugía y el período postoperatorio extendido son condiciones de alto riesgo conocidos para tromboembolismo venoso; sin embargo, datos más recientes evidencian una estabilidad en el riesgo de cirugía mayor para el desarrollo de trombosis. Este hallazgo está impulsado por la mejor adherencia a la trombopprofilaxis en el entorno quirúrgico de los pacientes oncológicos (44). Respecto a la hospitalización, esta aumenta el riesgo de TEV en pacientes con cáncer (OR 2,34; IC 95% 1.63 a 3.36) (48). Por último, el compromiso mecánico generado por los dispositivos de acceso vascular permanente como los catéteres

venosos centrales, ampliamente usados en pacientes con cáncer para la aplicación de la quimioterapia, también han sido relacionado para incrementa el riesgo de desarrollo de trombosis. Los factores de riesgo asociados con la TVP relacionada con CVC incluyen más de un intento de inserción (OR 5,5; IC 95% 1.2 a 24.6) e inserción previa de CVC (OR 3.8; IC 95% 1.4 a 10.4) (53).

Por último, en relación a los biomarcadores, algunos datos de laboratorio básico sanguíneos así como algunos ensayos novedosos, han documentado un papel predictivo para el desarrollo de trombosis en cáncer. El recuento plaquetario  $\geq 350.000/\mu\text{L}$  y de leucocitos pre quimioterapia más de  $11.000/\mu\text{l}$  se asociaron de forma independientemente con tromboembolia venosa (44,54). Niveles elevados de factor tisular también han sido reportados; en un estudio, los pacientes con cáncer de páncreas con alta expresión de factor tisular tenían una tasa de tromboembolismo venoso del 26,3% en comparación con el 4,5% en pacientes con baja expresión de factor tisular ( $p = 0.04$ ) (55). Los niveles elevados de dímero D también han demostrado ser predictivos de TEV recurrente en pacientes con cáncer (56). Niveles de proteína C reactiva elevada ( $> 400 \text{ mg/dL}$ ) también han sido asociado en análisis multivariante con el desarrollo de tromboembolia venosa; de igual forma, los niveles elevados de P-selectina soluble han demostrado hallazgos similares como predictor de trombosis (57).

## 2.4. ESCALAS DE RIESGO

Varios estudios han investigado predictores independientes de tromboembolia venosa en pacientes que reciben quimioterapia de forma activa, lo que lleva al desarrollo de modelos predictivos de riesgo para identificar aquellos pacientes de mayor riesgo (53).

Las guías de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* de 2013, no recomiendan el uso de factores de riesgo o biomarcadores individuales para identificar pacientes de alto riesgo. Las guías NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) y ESMO (*European Society for Medical Oncology*) recomienda el uso del puntaje de Khorana (15).

El modelo de Khorana fue desarrollado en el año 2008, donde estudiaron los factores de riesgo para TEV en una cohorte de derivación seleccionada al azar de 2.701 pacientes ambulatorios con cáncer previo al inicio de la quimioterapia. Se identificaron cinco variables predictivas presentes en un modelo multivariado en la cohorte de derivación: sitio primario de cáncer, recuento de plaquetas  $\geq 350,000/\mu\text{L}$ , hemoglobina inferior a  $10 \text{ g/dL}$  y/o agentes estimulantes de la eritropoyesis, recuento de leucocitos de más de  $11,000/\mu\text{L}$  e índice de masa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ . Estas variables clínicas se combinaron en un modelo de determinación del riesgo que clasifica a los pacientes en 3 categorías. El modelo de riesgo fue luego

validado en una cohorte independiente de 1,365 pacientes del mismo estudio. Las tasas de TEV en las cohortes de derivación y validación, respectivamente, fueron 0.8% y 0.3% en la categoría de bajo riesgo (puntaje = 0), 1,8% y 2% en la categoría de riesgo intermedio (puntaje = 1 a 2), y 7,1% y 6,7% en la categoría de alto riesgo (puntuación  $\geq 3$ ) durante una mediana de seguimiento de 2,5 meses (estadística C = 0,7 para ambas cohortes) (58).

**Tabla 2. Modelo predictivo para tromboembolismo venoso asociado a quimioterapia**

<b>Modelo predictivo para tromboembolismo venoso asociado a quimioterapia</b>	
<b>Características paciente</b>	<b>Score riesgo</b>
Sitio de cáncer	
Muy alto riesgo (estómago y páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular)	1
Cuento plaquetario prequimioterapia $\geq 350.000$ por mm <sup>3</sup>	1
Nivel hemoglobina $< 10$ g.dl <sup>-1</sup> o uso de estimulantes de la angiogénesis	1
Cuento leucocitos prequimioterapia $> 11000$ por mm <sup>3</sup>	1
Índice de masa corporal $\geq 35$ kg.m <sup>-2</sup>	1
Un score de riesgo $\geq 3$ alto riesgo, 1-2 riesgo intermedio, y 0 es bajo riesgo	

**Fuente:** Tomado y adaptado de Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: The when, how and why. *Eur Respir Rev* 2019;28(151):1–11 (45).

La escala fue validada externamente por el grupo Vienna CATS (*Cancer and Thrombosis Study*) en 819 pacientes con cáncer, utilizando los mismos predictores del modelo de Khorana y ampliando e incorporando dos biomarcadores, P-selectina soluble y dímero-D. De 819 pacientes, 61 (7,4%) experimentaron TEV durante una mediana de seguimiento de 656 días. La probabilidad acumulada de TEV en el modelo de riesgo original después de 6 meses fue del 17,7% en pacientes con la puntuación de riesgo más alta ( $\geq 3$ , n = 93), del 9,6% en aquellos con puntuación 2 (n = 221), del 3,8% en aquellos con puntuación 1 (n = 229) y 1,5% en aquellos con puntaje 0 (n = 276). En el modelo de riesgo ampliado, la probabilidad acumulada de TEV después de 6 meses en pacientes con la puntuación más alta ( $\geq 5$ , n = 30) fue del 35,0% y del 10,3% en aquellos con una puntuación intermedia (puntuación 3, n = 130) en lugar de solo 1,0% en pacientes con puntaje 0 (n = 200). Esto llevó a la conclusión de que los parámetros clínicos, laboratorio estándar y reglas de predicción clínica con la adición de biomarcadores permiten la predicción de TEV, identificando aquellos pacientes con alto y bajo riesgo de tromboembolia venosa (59).

A pesar de disponer de evidencia causal y conocer el papel de la quimioterapia y los agentes antineoplásicos en el riesgo de trombosis, pocos estudios y escalas han añadido esta variable a los puntajes de riesgo (60). En el 2012 Verso et al.

propusieron el puntaje Protecht, el cual adiciona al puntaje de Khorana un punto si el paciente recibe tratamiento con cisplatino/carboplatino o con gemcitabina, o 2 puntos si recibía terapia combinada (61).

Los puntajes de riesgo ofrecen unas ventajas para el paciente y el medico puesto que permiten: educacar al paciente, aumentar la conciencia de TEV y su posible morbilidad en pacientes con cáncer, detectar el TEV en pacientes con cáncer asintomático de alto riesgo y, en casos seleccionados, el uso de profilaxis primaria de TEV en pacientes ambulatorios con cáncer (45).

## **2.5. PROFILAXIS PRIMARIA**

Al comprender el riesgo que presentan los pacientes con cáncer de desarrollar trombosis, el riesgo de recurrencia y aumento de la mortalidad, con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas derivadas del manejo anticoagulante de la trombosis, resulta interesante seleccionar aquellos pacientes con riesgo elevado de trombosis que se benefician de profilaxis primaria para prevenir esta complicación.

Como ya ha sido mencionado, algunos puntajes de riesgo como Khorana y el de Viena, entre otros, han sido estudiados, y se pueden usar para estratificar el riesgo de tromboembolia venosa según la historia clínica y los análisis de sangre básicos (45).

En 2009, Agnelli et al., en el estudio PROTECHT (Prophylaxis of Thromboembolism during Chemotherapy), evaluaron el beneficio clínico de la heparina de bajo peso molecular nadroparina para la profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia para cáncer sólido metastásico o localmente avanzado. 1150 pacientes fueron asignados al azar 2:1 para recibir nadroparina (3800 U una vez al día) o placebo, hasta por 4 meses. Todos los pacientes asignados al azar que recibieron al menos una dosis de tratamiento del estudio se incluyeron en los análisis de eficacia y seguridad. El porcentaje de eventos tromboembólicos fue de 2% para nadroparina vs 3.9% para placebo ( $p = 0.02$ ). Hemorragia mayor de 0.7% para nadroparina vs ninguno en el grupo placebo ( $p = 0.18$ ) (62).

En 2012, Agnelli et al, en el estudio SAVE-ONCO (Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chmotherapy for Cancer) evaluó el beneficio de la semuloparina para la profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia para cáncer sólido metastásico o localmente avanzado. 3212 fueron asignados aleatoriamente a 20 mg de semuloparina una vez al día o placebo, hasta un cambio en el régimen de quimioterapia. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3,5 meses. La tromboembolia venosa ocurrió en el 1,2% en el grupo semuloperina vs 3,4% en el



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

grupo de placebo (HR 0,36; IC 95% 0,21 a 0,60;  $p < 0,001$ ), con eficacia constante entre los subgrupos definidos de acuerdo con el origen y la etapa del cáncer y el riesgo basal de tromboembolismo venoso. No se encontró diferencia en la tasa de sangrados, incidencia de hemorragias clínicamente relevantes, 2,8% vs 2,0% para semuloparina y placebo, respectivamente, (HR 1,40; IC 95% 0.89 a 2.21) (63).

A pesar de la evidencia documentada, las heparinas de bajo peso molecular no se recomiendan de forma ambulatoria en los pacientes que reciben quimioterapia. Un metanálisis evaluó la profilaxis primaria en pacientes ambulatorios con cáncer tratados con quimioterapia y concluyó que la profilaxis primaria con HBPM redujo significativamente la incidencia de TEV con un riesgo de hemorragia mayor asociada con HBPM, aunque no alcanza significancia estadística, sugiriendo precaución y determinando que se requieren estudios adicionales para identificar la mejor relación riesgo/beneficio de HBPM (64).

Si bien el uso de la profilaxis primaria en algunos escenarios clínicos no está bien definido, otros escenarios apoyan su uso como lo son aquellos pacientes con cáncer que van a ser llevados a procedimiento quirúrgico.

El estudio ENOXACAN II (“Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with Enoxaparin after surgery for cancer”) evaluó a 332 pacientes con cáncer ingresados a cirugía abierta electiva y curativa para un tumor maligno del tracto gastrointestinal (no esófago), tracto genitourinario u órganos reproductores femeninos, aleatorizados para recibir enoxaparina 40 mg una vez al día, iniciado 10 a 14 horas antes del procedimiento quirúrgico, durante 25 a 31 días o placebo después de los 6-10 días de tratamiento inicial. Las tasas de TEV a 1 mes en el grupo de enoxaparina vs placebo fueron (4,8% vs 12%,  $p = 0.02$ ) y 3 meses (5,5% vs 13.8%,  $p = 0.01$ ), sin diferencia alguna en las tasas de sangrado. El número necesario a tratar para evitar un caso de trombosis venosa profunda fue solo 14 (65).

Estos resultados llevaron a recomendar el uso de HBPM como profilaxis primaria en todos los pacientes con cáncer sometidos a procedimientos quirúrgicos abdominales/pélvicos mayores, durante al menos 30 días (45).

Con el advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales, las ventajas de estos a nivel de farmacocinética, farmacodinamia y adherencia al tratamiento comparadas con la anticoagulación convencional fueron estudiadas en el estudio AVERT (“Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high risk ambulatory cancer patients”). 563 pacientes ambulatorios con cáncer que tenían un riesgo intermedio a alto de tromboembolismo venoso (puntuación de Khorana  $\geq 2$ ) y quimioterapia inicial fueron aleatorizados para recibir 2,5 mg de apixabán dos veces al día o placebo con un periodo de seguimiento de 180 días. Se produjo



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

tromboembolismo venoso 4,2% de los pacientes en el grupo de apixabán y en 10,2% en el grupo de placebo (HR 0,41; IC 95% 0,26-0,65;  $p < 0,001$ ). Para los desenlaces de seguridad se produjo una hemorragia importante, 3,5% de los pacientes en el grupo de apixabán y en 1,8% de los pacientes en el grupo de placebo (HR 2,00; IC 95% 1,01 a 3,95;  $p = 0,046$ ) (66).

En otro estudio, el CASSINI (“Rivaroxaban for preventing venous thromboembolism in high-risk ambulatory patients with cáncer”), pacientes sin trombosis venosa en el tamizaje fueron asignados al azar para recibir rivaroxabán (a una dosis de 10 mg) o placebo diariamente durante un máximo de 180 días, con tamizaje cada 8 semanas. El punto final primario de eficacia fue un compuesto de TEV sintomático o asintomático confirmado y muerte relacionada con TEV, el cual ocurrió en 25 (5,95%) de 420 pacientes en el grupo de rivaroxabán y 37 (8,79%) de 421 pacientes en el grupo de placebo (HR 0,66; IC 95% 0,40-1,09;  $p = 0,101$ ). Se produjo una hemorragia importante en ocho (1,98%) de 405 en el grupo de rivaroxabán y en cuatro (0,99%) de 404 pacientes en el grupo de placebo (HR 1,96; IC 95% 0,59–6,49;  $p = 0,265$ ). La mortalidad por todas las causas ocurrió en 20,0% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán y 23,8% en el grupo de placebo (HR 0,83; IC 95% 0,62-1,11;  $p = 0,213$ ). En el análisis del período de intervención pre especificado, el punto final primario se produjo en 11 pacientes (2,6%) en el grupo de rivaroxabán y en 27 (6,4%) en el grupo placebo (HR 0,40; IC 95% 0,20 a 0,80). Un compuesto pre especificado del punto final primario con mortalidad por todas las causas ocurrió en el 23,1% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán y el 29,5% en el grupo de placebo (HR 0,75; IC 95% 0,57-0,97;  $p = 0,03$ ) (67).

En conclusión, los ensayos AVERT y CASSINI mostraron que la tromboprolifaxis con anticoagulantes orales directos en pacientes ambulatorios con cáncer fue efectiva y segura. Los pacientes tenían diferentes tipos de cáncer y se consideraba que tenían un alto riesgo de tromboembolismo venoso según la puntuación de Khorana (66,67).

## **2.6. ANTICOAGULACIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER**

El tratamiento estándar para el tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer ha sido desde hace muchos años las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con base principalmente en dos grandes ensayos clínicos. En el estudio CLOT de Lee et al (68) del 2003, se demostró que el tratamiento durante 6 meses con dalteparina reducía el riesgo de recurrencia de TEV en un 52% comparado con la warfarina (dalteparina 9% vs warfarina 17%; HR 0,48; IC 95% 0,30-0,77) sin evidenciar diferencias significativas en las tasas de sangrado mayor (dalteparina 6% vs 4%,  $p=0,27$ ) o en cualquier sangrado. La mortalidad fue semejante en ambos grupos (dalteparina 39% vs warfarina 41%,  $p=0,53$ ). Posteriormente en el estudio



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

CATCH de Lee et al (69) del 2015, se demostró que el tratamiento durante 6 meses con tinzaparina reducía el riesgo de recurrencia de trombosis aunque no fue estadísticamente significativo (tinzaparina 7,2% vs warfarina 10,5%; HR 0,65; IC 95% 0,41-1,03;  $p=0,07$ , sin diferencias en la tasa de sangrado mayor (HR 0.89; IC 95% 0,40-1,99;  $p=0,77$ ) ni en la mortalidad (tinzaparina 34,7% vs warfarina 32,2% HR 1,08; IC 95% 0,85-1,36;  $p=0,54$ ). Las diferencias entre los dos estudios radican en las diferencias en las poblaciones con respecto a la cantidad de pacientes con metástasis, en el estado funcional de los pacientes de acuerdo a la escala ECOG (Eastern Cooperative. Oncology Group), en la historia previa de trombosis, y en el tratamiento con quimioterapia (16).

Las guías de manejo del ACCP (American College of Chest Physicians) recomiendan para el tratamiento antitrombótico de la enfermedad tromboembólica venosa (9,18) sugieren las HBPM sobre los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con cáncer debido a la evidencia de mayor efectividad de las HBPM en este grupo de pacientes, a que existe una tasa importante de recurrencia de TEV en pacientes con cáncer y TEV tratados con AVK, a la dificultad de mantener el rango terapéutico en pacientes tratados con AVK y a que las HBPM son más fáciles de ajustar en caso de requerir procedimientos invasivos o en caso de que se desarrolle trombocitopenia.

En la novena edición de estas guías, se sugerían las HBPM sobre los NOCAs para el tratamiento de TEV a largo plazo (Recomendación grado 2B) debido a que únicamente dos ensayos clínicos habían comparado los NOCAs con AVK (el estudio EINSTEIN del rivaroxabán (70) y el estudio RECOVER del dabigatrán (71)) y ningún estudio había comparado los NOCAs con las HBPM, además de la experiencia limitada que existía hasta ese momento con el uso de los NOCAs. Sin embargo, en la décima edición de estas guías, otros cuatro estudios ya se habían realizado comparando los NOCAs con AVK con o sin terapia inicial con heparinas (el estudio HOKUSAI del edoxabán (72), el AMPLIFY del apixabán (73), el RECOVER II del dabigatrán (74) y el EINSTEIN PE del rivaioxabán (75)), y otros dos estudios en pacientes con T EV y FA, por lo cual se incluyen entonces los NOCAs (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) como recomendación (grado 2C) para el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer, teniendo en cuenta los resultados similares en la efectividad frente a los AVK (10,18,76).

La dosis óptima que debe usarse para el tratamiento de TEV en la población con cáncer no está explícitamente definida, así como la duración exacta. Las guías de manejo actuales del ACCP, de NCCN y ASCO (8,18,19), recomiendan como primera opción terapéutica en el tratamiento del TEV asociada al cáncer la monoterapia con HBPM a dosis terapéuticas completas durante un mes y luego a 75 – 80 % de la dosis inicial por un periodo restante hasta completar tres a seis meses (8,16,18,19). La duración puede prolongarse en pacientes con evidencia de enfermedad activa y/o en los pacientes que estén recibiendo terapia anticáncer, aunque siempre debe ponerse en consideración y balancearse con el potencial



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

riesgo de sangrado.(16). La decisión sobre la duración del tratamiento debe basarse en la evidencia de persistencia de cáncer, la persistencia de factores de riesgo para TEV, marcadores tumorales, el riesgo de sangrado, las preferencias del paciente y la adherencia al tratamiento mediante puntajes de predicción de TEV recurrente (8). Sin embargo, en la actualización de las guías ASCO del 2019, incluyen la heparina no fraccionada, fondopainux y el rivaroxabán como alternativas a las HBPM para el inicio de la anticoagulación en pacientes con cáncer y TEV. Ya para la anticoagulación a largo plazo, recomiendan las HPBM, el edoxabán o el rivaroxabán por al menos 6 meses (77).

A pesar de las fuertes recomendaciones de las guías de práctica clínica, el anticoagulante más prescrito es la warfarina. En un estudio retrospectivo realizado en Estado Unidos, publicado en el 2016 encontró que el 50% de los pacientes con cáncer con TEV habían sido formulados con warfarina hasta esa fecha. En este mismo estudio se observó que una menor cantidad de pacientes permanecen en el tratamiento con anticoagulantes inyectables comparado con los anticoagulantes orales, y suelen cambiar de tratamiento (únicamente 13 a 30% de los pacientes que inician anticoagulantes inyectables permanecen con el mismo tratamiento después de 6 meses. Es claro que hasta ese momento apenas estaban apareciendo los NOCAs y aún no era completamente valorable su prescripción, pero aun así el estudio reportó que estos le estaban ganando terreno a la warfarina (20).

El problema con la adherencia de las HBPM está relacionada con que su uso requiere inyecciones subcutáneas hasta dos veces al día, las cuales puede llegar a ser inconvenientes y dolorosas para algunos pacientes, pueden causar moretones y deterioro de la piel en el lugar de la inyección (21).

En relación a los NOCAs, su uso ha sido estudiado en los últimos años y se ha demostrado que al menos son tan efectivos como las HBPM y la warfarina en los pacientes con trombosis, y en los subgrupos de pacientes con cáncer evaluados dentro de estos estudios.

En el 2014 fue publicado un análisis de subgrupos en pacientes con TEV/TEP y cáncer de los ensayos clínicos que comparaban rivaroxabán con warfarina (EINSTEN PE y EINSTEN DVT) por Prins et al. (78). En los pacientes con cáncer activo se encontró una tasa de TEV recurrente de 5% en el grupo de rivaroxabán y de 7% en el grupo de warfarina (HR 0,67; IC 95% 0,35-1,30), el sangrado clínicamente relevante ocurrió en 14% en el grupo de rivaroxabán y 16% en el grupo de warfarina (HR 0,80; IC 95% 0,54-1,20), el sangrado mayor en 2% en el grupo de rivaioxaban y 5% en el grupo de warfarina (HR 0,42; IC 95% 0,18-0,99). En pacientes con historia de cáncer se encontró una tasa de TEV recurrente de 2% en ambos grupos (HR 0,98; IC 95% 0,28-3,43) y la tasa de sangrado mayor fue de <1% en el grupo de rivaroxabán y 2% en el de warfarina, tasas muy similares a las reportadas en pacientes sin cáncer.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

De manera semejante, en el 2015 un análisis de subgrupos en pacientes con TEV y cáncer de los ensayos clínicos que comparaban dabigatrán con warfarina (RECOVER I y RECOVER II) fue publicado por Schulman et al. (79). Entre los pacientes con cáncer en antes de la aleatorización, se presentó TEV recurrente en 3,5% en el grupo de dabigatrán y 4,7% en el grupo de warfarina (HR 0,74; IC 95% 0,20-2,7), el sangrado mayor ocurrió en 3,8% en el grupo de dabigatrán y en 3% en el grupo de warfarina (HR 1,23; IC 95% 0,28-5,5) y el sangrado no mayor clínicamente relevante ocurrió en 13% en el grupo de dabigatrán y 9% en el grupo de warfarina (HR 1,48; IC 95% 0,64-3,4). En pacientes con cáncer diagnosticado durante el estudio se presentó TEV recurrente en 8,5% en el grupo de dabigatrán y 13% en el grupo de warfarina (HR 0,63; IC 95% 0,20-2,0), el sangrado mayor ocurrió en 3,7% en el grupo de dabigatrán y en 7,7% en el grupo de warfarina (HR 0,43; IC 95% 0,08-2,3) y el sangrado no mayor clínicamente relevante ocurrió en 17% en el grupo de dabigatrán y 21% en el grupo de warfarina (HR 0,65; IC 95% 0,27-1,6). Esto muestra beneficios similares del dabigatrán y la warfarina en cuanto a efectividad y seguridad para pacientes con TEV y cáncer.

En cuanto al apixabán, en el 2015 se publicó el ensayo clínico en el que se compara con la warfarina (AMPLIFY) por Agnelli et al. (73). Entre los pacientes con cáncer activo, se presentó recurrencia de TEV en 3,7% en el grupo de apixabán y 6,4% en el grupo de warfarina (RR 0,56; IC 95% 0,13-2,37), se presentó sangrado mayor en 2,3% con apixabán y 5,0% en el grupo de warfarina (RR 0,20; IC 95% 0,02-,65) y se presentó sangrado no mayor clínicamente significativo en 12,6% en el grupo de apixabán y 22,5% en el grupo de warfarina (RR 0,57; IC 95% 0,29-1,12). Entre los pacientes con historia de cáncer pero sin cáncer activo al inicio del estudio, se presentó recurrencia de TEV en 1,1% con el apixabán y 6,3% con la warfarina (RR 0,17; IC 95% 0,04-0,78), se presentó sangrado mayor en 0,5% con el apixabán y 2,8% con la warfarina (RR 0,20; IC 95% 0,02-,65) y se presentó un sangrado menor clínicamente significativo en 6% en el grupo de apixabán y de 15,1% en el grupo de warfarina (RR 0,40; IC 95% 0,20-0,78). Este estudio mostró que el apixabán puede ser una buena opción para pacientes con cáncer y TEV.

Dos años más tarde, se publica otro estudio sobre apixabán ARISTOTLE por Melloni et al. (80) comparado con warfarina en pacientes con cáncer pero para fibrilación auricular, en el que los desenlaces primarios de efectividad eran el ataque isquémico y el embolismo isquémico y los secundarios el infarto agudo de miocardio (IAM) o la muerte. Entre los pacientes con cáncer activo, se presentó el desenlace primario en 0% con el apixabán y 3,8% con la warfarina, se presentó IAM en 0% con apixabán y 0,8% con warfarina, y muerte por cualquier causa en 3,7% con apixabán y 8,1% con warfarina (HR 0,45; IC 95% 0,16-1,29). Se presentó sangrado mayor en 0,8% con apixabán y 4,5% con warfarina (HR 0,19; IC 95% 0,02-1,59), y sangrado menor clínicamente significativo en 5,2% con apixabán y 9,5% con warfarina. Los resultados de este estudio mostraron una mejor eficacia y seguridad del apixabán frente a la warfarina en pacientes con FA, con y sin cáncer.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

Otro NOAC que ha mostrado adecuados resultados es el edoxabán. En el 2014 se publicó el estudio HOKUSAI VTE por Raskob et al. (81). Se trata de un estudio de no inferioridad que compara el edoxabán con warfarina en pacientes con cáncer. La recurrencia de TEV ocurrió en un 4% con edoxabán y 7% con warfarina (HR 0,53; IC 95% 0,28-1,00;  $p=0,0007$ ). El sangrado mayor ocurrió en un 3% con edoxabán y un 3% con warfarina (HR 0,80; IC 95% 0,35-1,83) y el sangrado menor clínicamente relevante ocurrió en 12% con edoxabán y 19% con warfarina (HR 0,64; IC 95% 0,45-0,92). Esta investigación concluyó que el edoxabán puede ser tan efectivo como la warfarina para la prevención de TEV recurrente y con menor tasa de sangrados clínicamente significativos.

Posteriormente, en el 2017, se comparó en otro estudio de no inferioridad el edoxabán con la dalteparina en el estudio HOKUSAI VTE Cáncer de Raskob et al. (72), en donde el desenlace primario era un compuesto de TEP recurrente o sangrado mayor. Este se presentó en un 12,8% en el grupo de edoxabán y de 13,5% en el grupo de dalteparina (HR 0,97; IC 95% 0,70-1,36]. El TEP recurrente se presentó en 7,9% con edoxabán y 11,3% con dalteparina (HR 0,71; IC 95% 0,48-1,06). El sangrado mayor ocurrió en 6,9% con edoxabán y 4,0% con dalteparina (HR 1,77; IC 95% 1,03-3,04) y el sangrado menor clínicamente relevante ocurrió en 14,6% con edoxabán y 11,1% con dalteparina (HR 1,38; IC 95% 0,98-1,94). Estos datos muestran que el edoxabán es no inferior a la dalteparina en cuanto a la prevención de TEV recurrente o sangrado mayor.

Finalmente está el rivaroxabán, cuyo ensayo clínico (SELECT-D) en población con cáncer fue publicado en el 2018 por Young et al. (11). En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad del rivaroxabán frente a la dalteparina en la prevención de retrombosis. La tasa de recurrencia de TEV fue de 4% para el grupo de rivaroxabán y de 11% para el grupo de dalteparina (HR 0,43; IC 95% 0,19-0,99). La tasa de sangrado fue de 6% para rivaroxabán y 4% para dalteparina (HR 1,83; IC 95% 0,68-4,96) y la tasa de sangrado menor clínicamente significativo fue de 13% para rivaroxabán y de 4% para dalteparina (HR 3,76; IC 95% 1,63-8,69) que en su mayoría fueron gastrointestinales y urológicos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Realizar un análisis de coste-efectividad sobre el uso de rivaroxabán frente a dalteparina para la prevención de trombosis recurrente en pacientes con cáncer.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar la efectividad relacionada con el uso de rivaroxabán frente a dalteparina para la prevención de trombosis recurrente en pacientes con cáncer.
- Comparar los costos relacionados con la prevención de una recurrencia trombotica con el uso de rivaroxabán frente a dalteparina en pacientes con cáncer que han presentado un primer evento de TEV.
- Comparar los costos relacionados con el diagnóstico y el manejo de la recurrencia trombotica o el sangrado en pacientes con cáncer con un primer evento de TEV que ya están recibiendo rivaroxabán o dalteparina.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO**

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo basado en el uso de herramientas estadísticas para la estimación de los costos relacionados con la administración y los desenlaces de efectividad y seguridad del rivaroxabán frente a la dalteparina, para el cálculo de años de vida ganados de una terapia frente a la otra.

### **4.2. TIPO DE ESTUDIO**

Se diseñó un estudio de evaluación de costo-efectividad. Mediante la construcción de un árbol de decisiones, con base en los desenlaces clínicos relevantes que pueden presentarse con cada alternativa contemplada. Se incluyen los costos y probabilidades de los eventos en cada escenario (de acuerdo al estudio SELECT-D) (11).

### **4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LITERATURA Y EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Con la pregunta de investigación en formato PICOP, se extrajeron los términos de búsqueda con los cuales se construyeron los algoritmos de búsqueda para las bases de datos PUBMED, COCHRANE y LILACS. Para la búsqueda sensible no se introdujeron limitaciones de tiempo, pero si se limitó a los idiomas español e inglés. Se extendió la búsqueda con los términos relacionados encontrados en los artículos primarios (ver anexo 1). Adicionalmente también se tomaron otros artículos que se obtuvieron de la revisión realizada para desarrollar el marco teórico y artículos aportados por expertos en el tema.

Los investigadores JY y AP realizaron la lectura independiente de los títulos, seleccionando aquellos que incluyeran los términos principales y los que se consideraron relevantes para responder la pregunta de investigación.

El algoritmo utilizado en PUBMED arrojó 90 resultados aplicando los filtros de búsqueda (idioma, últimos 5 años, estudios comparativos). Con la lectura de títulos se escogieron 23 estudios, de los cuales los autores coincidieron en 18, con un porcentaje de acuerdo del 78%. Con la lectura de los resúmenes se incluyeron 13 de los 23 estudios. Las exclusiones obedecen a la población, intervención, los comparadores, los desenlaces y el idioma. El algoritmo empleado en COCHRANE arrojó 80 resultados después de aplicar los filtros de búsqueda (últimos 5 años y estudios de intervención). Después de la lectura de títulos se incluyeron

9 estudios, de los cuáles los autores concordaron en 8, con un porcentaje de acuerdo del 89%. Con la lectura de los resúmenes se incluyó únicamente un estudio. Las exclusiones corresponden igualmente a la población, la intervención, los desenlaces y los comparadores. Finalmente, el algoritmo utilizado en LILACS dio cero resultados (Ver Anexo 1).

Al realizar la lectura completa de los estudios, se amplió la búsqueda a estudios secundarios referenciados en el metanálisis de Li et. al (82), encontrando dos ensayos clínicos que coincidían con los criterios de selección, el estudio Hokusai (72) y el estudio Select-D (11). Adicionalmente, del estudio sobre anticoagulación en pacientes con cáncer de Ramya et al (1) encontrado para el desarrollo del marco teórico, escogimos los estudios de análisis de subgrupos que complementaban la búsqueda y coincidían con los criterios de selección.

Para la construcción de la matriz de extracción de resultados de los artículos seleccionados, se sustrajo el tamaño de la muestra reportado por las investigaciones, las características de los pacientes en cuanto al estado del cáncer, la condición estudiada (fibrilación auricular, tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar), la intervención que corresponde al NOCA estudiado con su dosis promedio, el comparador (Warfarina, Enoxaparina o Dalteparina) con su dosis promedio, el desenlace primario de eficacia, los desenlaces secundarios de eficacia, el desenlace primario de seguridad, los desenlaces secundarios de seguridad, la mediana de seguimiento, los resultados de eficacia y seguridad, y otras mediciones realizadas según cada investigación (Ver anexo 2).

La población objetivo de este estudio y a quien se puede extrapolar las conclusiones son los pacientes con cáncer que han tenido un primer episodio de trombosis venosa (TV) primaria confirmado objetivamente bien sea trombosis venosa profunda (TVP) sintomática de miembro inferior proximal, tromboembolismo pulmonar (TEP) sintomático o TEP incidental, con indicación de anticoagulación, atendidos en Colombia.

#### **4.4. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE COSTOS**

La identificación de los procedimientos se realizó a través de la búsqueda de los eventos generadores de costos en protocolos y guías correspondientes para la atención a los diferentes desenlaces del modelo. Los precios de los procedimientos fueron estimados con base en el manual tarifario SOAT 2019 (83) y mediante reconstrucción de precios a partir del precio comercial de los productos y el valor de la unidad corresponde al número de salarios mínimos legales vigentes diarios en Colombia (el cual para el 2019 es de \$27.604 COP). Tabla 3.

**Tabla 3. Costos de los procedimientos asociados a los desenlaces**

**UNIVERSIDAD CES***Un compromiso con la excelencia*Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007**Universidad del  
Rosario**

Ítem	Definición	Grupo quirúrgico	Costo (COP)	Costo (US)	Unidad
Valoración médico general	Valoración inicial intrahospitalaria, por el médico general tratante, del paciente ingresado para tratamiento no quirúrgico u obstétrico	N/A	52.700	15,95	1,91
Valoración especialista	Valoración inicial intrahospitalaria, por el especialista tratante, del paciente ingresado para estudio y/o tratamiento no quirúrgico u obstétrico	N/A	40.900	12,38	1,48
Atención diaria intrahospitalaria	Atención diaria intrahospitalaria, por el especialista tratante, del paciente no quirúrgico u obstétrico	N/A	55.500	16,79	2,01
Doppler	Doppler continuo bidireccional, periorbitario, arterial o venoso de MMSS aorta abdominal y arterias ilíacas, venas cava inferior e ilíacas, arterial o de venas profundas de MMII, circulación peneana, circulación venosa o arterial escrotal.	N/A	140.500	42,52	5,09
Reconstrucción tridimensional	Reconstrucción tridimensional, agregar al costo del TAC de torax	N/A	670.500	202,90	24,29
Tomografía de tórax		N/A	480.900	145,53	17,42
Ecocardiograma	Ecocardiograma modo M, bidimensional y doppler	N/A	441.400	133,57	15,99
Endoscopia	Esofagogastroduodenoscopia	6	210.000	63,55	
Colonoscopia	Colonoscopia total	10	330.000	99,86	
Ecografía abdominal	Ecografía abdominal total	N/A	214.500	64,91	7,7
Filtro de vena cava inf	Implantación de dispositivo en vena cava inferior	N/A	1.271.700	384,84	46,07
Complejo protrombínico de 4 factores		N/A	9.920.820	3.002,22	3.081/UI
Hospitalización UCI primeros 3 días		N/A	1.600.000	484,19	
Hospitalización UCI siguientes días		N/A	1.200.000	363,14	
Cistoscopia		6	350.000	105,92	
UROTAC		N/A	633.000	191,56	22,93
Cistoirrigación		N/A	83.900	25,39	3,04



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

TAC abdomen		N/A	633.000	191,56	
Rivaroxabán 15 mg		N/A		1,93 /tab	6.370,8 3/tab
Rivaroxabán 20 mg		N/A		1,87 /tab	6.182,5 7/tab
Dalteparina sódica 5.000 UI		N/A		4,38	14.490

La tasa de cambio usada para el costo en US fue de \$3.304,49 COP, correspondiente al promedio de la tasa del mes de mayo de 2019, mes en el cuál se realizaron los análisis.

#### **4.5. DESCRIPCIÓN DE DESENLACES**

Todos los desenlaces se describen según el estudio SELECT-D de Young et al. (11):

##### **4.5.1. Desenlace eficacia**

###### **TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE**

- Trombosis venosa profunda (TVP) recurrente:

Confirmado con ecografía de compresión: nuevo segmento venoso no compresible o un aumento sustancial ( $\geq 4$  mm) en el diámetro del trombo durante la compresión completa en un segmento previamente anormal en la ecografía o un nuevo defecto de llenado intraluminal en la venografía.

- Tromboembolismo pulmonar (TEP) recurrente sintomático:

Nuevo defecto de llenado intraluminal en tomografía computarizada (TC) espiral o angiografía pulmonar, un corte o interrupción de un vaso de  $\geq 2,5$  mm de diámetro en la angiografía pulmonar, un nuevo defecto de perfusión de al menos el 75% de un segmento con la ventilación normal correspondiente (alta probabilidad), o un nuevo defecto de perfusión de no alta probabilidad asociado con TVP según lo documentado por la ecografía de compresión o venografía.

- Tromboembolismo pulmonar (TEP) recurrente incidental:

TE incidentalmente diagnosticado en TC al realizar imágenes, usualmente para estadificación del cáncer. TEP fatal basado en pruebas diagnósticas objetivas, autopsia o muerte que no se pudo atribuir a una causa documentada y para lo cual no se pudo descartar un TEP (muerte inexplicable).

#### 4.5.2. Desenlace seguridad

- Sangrado mayor:

Sangrado agudo, clínicamente evidente acompañado de uno o más de los siguientes hallazgos: una disminución en el nivel de hemoglobina  $\geq 20$  g/L durante un período de 24 horas, transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos empaquetados, sangrado en un sitio crítico (incluyendo sangrado intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdico o retroperitoneal) o sangrado fatal.

- Sangrado no mayor clínicamente significativo:

Episodios agudos, clínicamente evidentes como hematoma de una herida, equimosis, hemorragia gastrointestinal (GI), hemoptisis, hematuria o epistaxis, que no cumplieron los criterios de sangrado mayor pero se asociaron con intervención médica, contacto no programado con un médico, interrupción o discontinuación del medicamento del estudio, molestias o deterioro de las actividades de la vida diaria.

#### 4.6. SUPUESTOS DE LA EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES

Los supuestos de efectividad y seguridad son contruidos a partir de los resultados del ensayo clínico SELECT-D de Young et. al (11), teniendo en cuenta que hasta el momento únicamente hay dos estudios que comparan la efectividad de los NOCAs para el manejo de la recurrencia de trombosis en pacientes con cáncer. El primero es el estudio de no inferioridad Hokusai de Raskob et al, del 2018 (72) que compara el endoxaban con dalteparina; sin embargo, esta molécula no está disponible en nuestro país para ninguna indicación. El segundo estudio es el Select-D, en el que se compara el rivaroxabán con dalteparina, molécula que si está disponible y aprobada en nuestro país para el manejo de la FA y TEV. En relación a los otros nuevos anticoagulantes aprobados en Colombia como apixabán y dabigatrán, actualmente se encuentran en desarrollo estudios para el empleo de estos en la trombosis asociada al cáncer, sin resultados finales.

- Los desenlaces de eficacia son TVP recurrente, TEP recurrente sintomático y TEP recurrente incidental
  - La tasa acumulada de recurrencia de TEV a 6 meses en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 11% [IC 95% 7%-16%] y para los que reciben rivaroxabán es de 4% [IC 95% 2%-9%].

- La descripción de los eventos de trombosis fueron de acuerdo al estudio Select-D, sin embargo, un paciente en el grupo de rivaroxabán presentó tanto TVP recurrente como TEP recurrente sintomática, por lo cual el porcentaje atribuido de riesgo fue dividido en dos y sumado en ambos brazos (es decir 6.5 para cada brazo) quedando el riesgo de la siguiente manera:
  - La tasa acumulada de TVP recurrente en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 39% y en pacientes que reciben rivaroxabán es de 31,5%
  - La tasa acumulada de TEP recurrente sintomático en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 50% y en pacientes que reciben rivaroxabán es de 43,5%
  - La tasa acumulada de TEP recurrente incidental en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 11% y en pacientes que reciben rivaroxabán es de 25%
- Los desenlaces de seguridad son sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente significativo
  - La tasa acumulada de sangrado mayor a seis meses en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 4% [IC 95% 2%-8%] y para los que reciben rivaroxabán es de 6% [IC 95% 2%-11%].
  - La tasa acumulada de sangrado no mayor clínicamente significativo a seis meses en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 4% [IC 95% 2%-9%] y para los que reciben rivaroxabán es de 13% [IC 95% 9%-19%].
  - La descripción de los eventos de seguridad fueron de acuerdo al estudio Select-D, sin embargo, algunos pacientes que presentaron sangrado no mayor clínicamente significativo en ambos brazos (dalteparina y rivaroxabán) presentaron dos sitios de sangrado. Para la dalteparina asumimos que el doble sitio de sangrado correspondió a otros sangrados, quedando distribuidos en: 3 GI, 2 GU y 2 otros. En cuanto al rivaroxabán, asumimos que el origen del doble sangrado corresponde uno GI y el otro a otros sangrados, quedando representado en: 8 GI, 11 GU, y 6 otros.
- La supervivencia general a 6 meses es de 70% [IC 95% 63%-76%]. en pacientes que reciben dalteparina y 75% [IC 95% 69%-81%]. en los que reciben rivaroxabán

**Tabla 4. Probabilidad del modelo**

	<b>Dalteparina Tasa acumulada</b>	<b>Rivaroxabán Tasa acumulada</b>
<b>Desenlaces efectividad</b>		
TVP recurrente	39%	31,5%
TEP recurrente sintomático	50%	43,5%
TEP recurrente incidental	11%	25%
<b>Desenlaces seguridad</b>		
Sangrado mayor	4% [IC 95% 2-8]	6% [IC 95% 2-11]
Sangrado no mayor clínicamente significativo	4% [IC 95% 2-9]	13% [IC 95% 9-19]

#### **4.7. HORIZONTE TEMPORAL**

El horizonte temporal del presente estudio de evaluación económica son 6 meses, que inician desde el diagnóstico de trombosis venosa que contempla el inicio del tratamiento con rivaroxabán o dalteparina.

#### **4.8. PERSPECTIVA DEL ANÁLISIS**

La perspectiva de la evaluación fue la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). Incluye los costos directos asociados con el uso de la tecnología objeto de evaluación y los costos sanitarios relacionados con las complicaciones.

#### **4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Se calcularon los costos por paciente, por nodo y por cohorte para cada uno de los desenlaces tanto para rivaroxabán como para dalteparina. Los costos por paciente corresponden a costos del precio base de tratamiento, la estancia hospitalaria y los exámenes y las intervenciones no incluidas en el paquete. Los costos calculados por paciente se sumaron para determinar los costos según cada desenlace de efectividad y seguridad o sumad de nodos terminales (trombosis venosa recurrente, sangrado mayor, sangrado menor clínicamente significativo y sin evento adverso). Los costos de los desenlaces de todos los nodos terminales de efectividad y seguridad se sumaron y se obtuvo la suma de los nodos iniciales de efectividad y seguridad. El costo de la cohorte de los nodos terminales se obtuvo multiplicando la suma de los nodos terminales por el número de pacientes según cada desenlace según el árbol de decisión (364 pacientes en trombosis venosa, 319 pacientes en sangrado mayor, 1.170 pacientes en sangrado menor y 8.085 pacientes sin evento

adverso). El costo de la cohorte de los nodos iniciales se calculó sumando los costos de la cohorte de los nodos terminales para cada desenlace. Finalmente se calculó el excedente restando los costos de la cohorte de los nodos iniciales de la dalteparina menos los del rivaroxabán.

#### **4.10. TEORÍA DE DECISIÓN**

Se utilizó el método de árbol de decisión para representar gráficamente los desenlaces de seguridad y eficacia contemplados en el presente estudio, el cual se construyó mediante el complemento de Excel 2013 Simple Decision Tree V.1.4. Se consideraron las probabilidades de presentación de los mismos reportadas en el estudio Select-D (11). Se extendió el análisis hasta los desenlaces posibles en un horizonte de análisis de 6 meses. Las poblaciones representadas en cada intervención son de 10.000 pacientes hipotéticos.

#### **4.11. SUPUESTOS DEL MODELO FÁRMACO-ECONÓMICO**

- La dosis de rivaroxabán fue de 15 mg vía oral (VO) dos veces al día por las primeras 3 semanas y luego 20 mg VO una vez al día hasta completar 6 meses.
- La dosis de dalteparina fue de 200 UI/Kg subcutánea (SC) una vez al día por los primeros 30 días y luego 150 UI/Kg SC una vez al día por 5 meses adicionales.
- La mediana de aparición del desenlace de eficacia para ambas terapias es de 2 meses.
- La mediana de aparición del desenlace de seguridad y en el que se interrumpe el tratamiento para ambas terapias es de 3 meses.
- Se asume que todos los pacientes que presentan TEV tienen estancia en sala general por mínimo 48 horas y todos requieren realización de Eco doppler de miembros inferiores y Angiotac.
- No se contemplarán los costos diferenciales del cambio del tratamiento para los pacientes que presentes algún tipo de sangrado. Se asumen que estos pacientes tienen contraindicada la anticoagulación y requieren otras estrategias terapéuticas.
- No se contemplarán los costos diferenciales del cambio del tratamiento para los pacientes que presentes algún tipo de TEV.

- Se asumen que los pacientes con sangrado mayor gastrointestinal requieren 3 días de manejo integral en unidad de cuidados intensivos (UCI), endoscopia de vías digestivas altas (EVDA), complejo protrombínico de 4 factores e implante de filtro de vena cava inferior.
- Se asumen que los pacientes con sangrado mayor genitourinario requieren 3 días de manejo integral en UCI, UroTC, cistoscopia, cistoirrigación e implante de filtro de vena cava inferior.
- Se asume que pacientes con sangrado mayor de otro origen requieren 3 días de manejo integral en unidad de cuidados intensivos (UCI), complejo protrombínico de 4 factores, implante de filtro de vena cava inferior e imagen diagnóstica estándar (tomografía con contraste).
- Se asumen que el paciente con sangrado no mayor clínicamente significativo requiere manejo en salas generales.

#### **4.12. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD**

Dado que el presente análisis se ha basado en el escenario normativo para el cálculo de los costos, se analizan las siguientes consideraciones:

- Escenarios optimistas:
  1. No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias esofágicas y gastroesofágicas.
  2. No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias urológicas.
  3. No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias urológica y gastrointestinal.
- Escenario pesimista:
  1. Tomar la proporción de trombosis establecida en Colombia por el estudio de Perilla (15), con una disminución del 10% en el costo de la dalteparina y un aumento del 10 % en el costo del rivaroxabán.

#### **4.13. PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Este estudio se presentará como proyecto de grado de los investigadores, como requisito de grado de la Especialización en Epidemiología. Adicionalmente, se



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

presentó para la convocatoria de la VI jornada de investigación en cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, se editará en forma de artículo para ser sometido a una revista colombiana.

## 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Conforme a la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, “por medio de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en la salud”, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo debido a que la fuente de información es secundaria y no se realizó intervención alguna en la población teniendo en cuenta que se trabajó con una cohorte de pacientes hipotética.

Adicionalmente se garantizan los principios éticos:

1. **Beneficencia.** Al indicar cuáles son los pacientes que en el estudio original más beneficio obtuvieron y al resaltar los riesgos que conlleva la aplicación de esta nueva terapia con énfasis particular en aquellos que mayor riesgo de complicaciones poseen, restringiéndolos en la indicación final del tratamiento, acorde a las guías actuales de manejo.
2. **Autonomía.** Al permitirle al paciente integrar los datos sobre la seguridad y eficacia del tratamiento, personalizar su terapia, optimizar su adherencia e intentar mejorar su calidad de vida para que así, él sea partícipe de la selección de la mejor terapia disponible.
3. **Justicia.** Al evaluar las opciones de tratamiento disponibles y encontrar la terapia más económica con igual o mejor efectividad y con similares o mejores perfiles de seguridad, con la consecuente disminución de la carga para el sistema de salud teniendo en cuenta la limitación de recursos en nuestro medio, con el fin de optimizar estos y llegar a más población que se pueda beneficiar de este manejo.

Esta investigación aportará importante evidencia para la toma de decisiones en pacientes con cáncer y ninguno de los investigadores declara conflicto de interés.

## 6. RESULTADOS

Se analizó una cohorte hipotética de 10.000 pacientes en cada intervención. No hubo diferencia entre las intervenciones en los años de vida ganados (10,8 años de vida ganados). En el escenario normativo se evaluaron los nodos de seguridad y eficacia de acuerdo a los costos de las intervenciones reportados en el manual tarifario y mediante reconstrucción de precios a partir del precio comercial de los productos, aplicado a las probabilidades obtenidas del estudio original Select-D (11). La cohorte de pacientes con Rivaroxabán presentó menos eventos tromboticos (3,94 vs 8,86%) y más episodios de sangrado (sangrado mayor 5,42% vs 2,95% y sangrado menor 12,3% vs 3,45%. Figura 1, Tabla 5.

El costo del tratamiento durante 6 meses sin considerar la presentación de eventos es de COP 1.266.060 para el rivaroxabán y de 5.392.864 para la dalteparina. El costo de 6 meses de tratamiento en la cohorte con Rivaroxabán es de COP 40.844'290.368 y el de Dalteparina es de COP 59.252'261.591, por lo cual la diferencia a favor del rivaroxabán es de COP 18.407.971.222. Anexo 4.

**Tabla 5. Análisis normativo de los desenlaces**

Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n
Rivaroxaban	10.000	VTE	0,04	394	VIVE	0,88	345
					MUERE	0,12	49
		SANGRADO MAYOR	0,06	542	GASTRO-INTESTINAL	0,73	394
					GÉNITO-URINARIO	0,09	49
					OTROS	0,18	99
		SANGRADO MENOR	0,12	1.232	GASTRO-INTESTINAL	0,32	394
					GÉNITO-URINARIO	0,44	542
OTROS	0,24				296		
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,78	7.833				7.833	
dalteparina	10.000	VTE	0,09	887	VIVE	0,94	837
					MUERE	0,06	49
		SANGRADO MAYOR	0,03	296	GASTRO-INTESTINAL	0,67	197
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-
					OTROS	0,33	99
		SANGRADO MENOR	0,03	345	GASTRO-INTESTINAL	0,42	148
					GÉNITO-URINARIO	0,29	99
OTROS	0,29				99		
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,85	8.473				8.473	

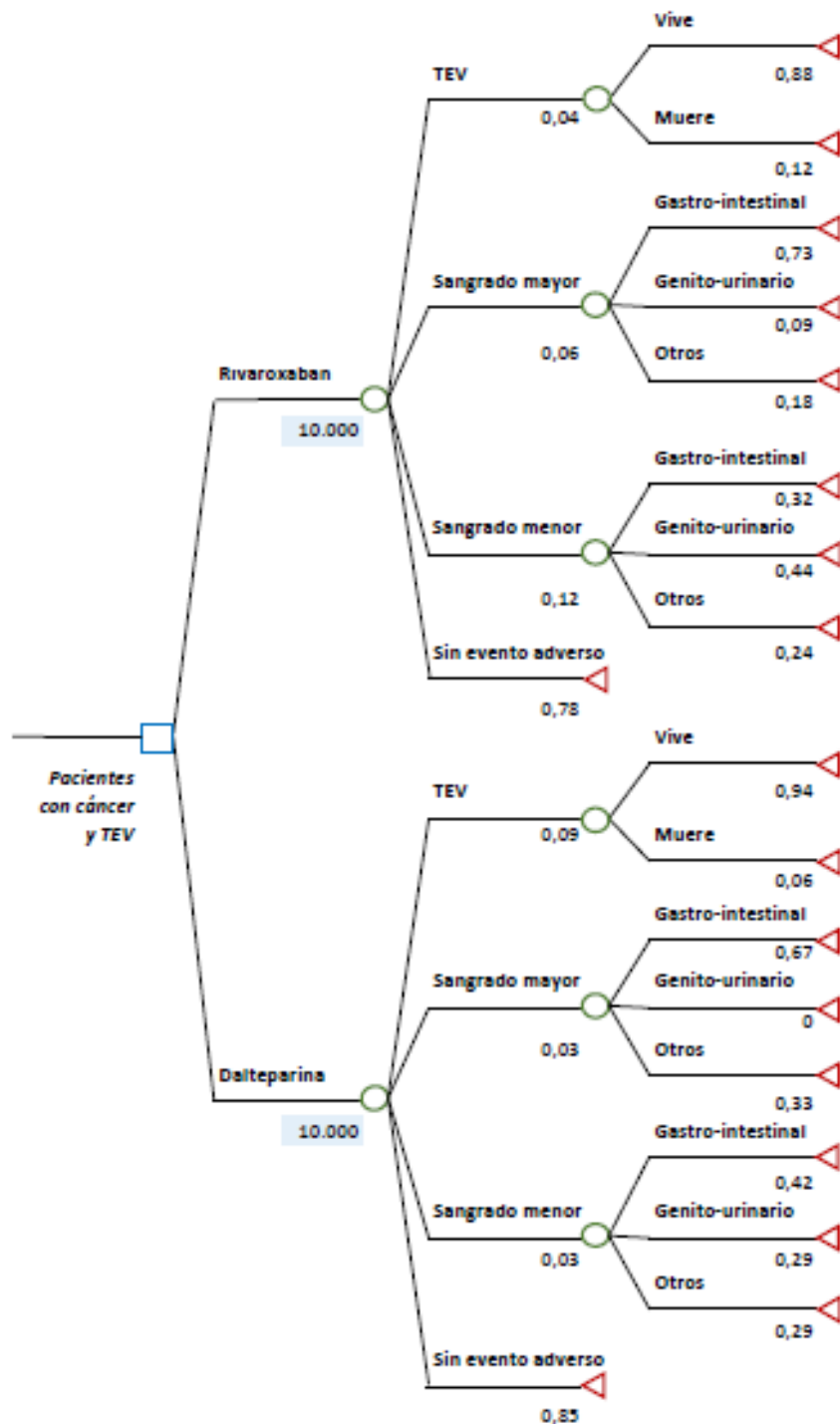


Figura 1. Árbol de decisiones

- Escenarios recomendados:

1. No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias esofágicas y gastroesofágicas.

Con base en las recomendaciones de seguridad de la FDA en las que se restringe el uso de rivaroxabán en pacientes con neoplasia gastroesofágica, se excluyeron los pacientes con esta patología del estudio Select-D (11) (15 pacientes en total del brazo de rivaroxabán, manteniendo las prevalencias de los desenlaces de eficacia para trombosis y aquellos que se mantienen libres del evento a estudio. Para el grupo de rivaroxabán, se excluyeron 5 pacientes con sangrado mayor y 3 pacientes con sangrado menor, asumiendo que este tipo de evento se presentó únicamente en pacientes con cáncer gastroesofágico y de acuerdo a esto se reconstruyeron las prevalencias de los eventos adversos, asignándose a sangrado genitourinario y otros sangrados. Para el grupo de dalteparina no se modificó la prevalencia de los eventos adversos. Tabla 4). Esto aplicado a nuestra cohorte hipotética de 10.000 pacientes, da un costo de 6 meses de tratamiento en la cohorte con Rivaroxabán de COP 29.934.509.313 y en la de Dalteparina de COP 59.252.261.591, con una diferencia a favor del rivaroxabán es de COP 29.317.752.278. Tabla 6, Anexo 4.

**Tabla 6. Análisis de sensibilidad no administrando rivaroxabán a pacientes con neoplasias esofágicas/gastroesofágicas**

Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n
Rivaroxaban	10.000	VTE	0,04	426	VIVE	0,88	372
					MUERE	0,13	53
		SANGRADO MAYOR	0,03	319	GASTRO-INTESTINAL	0,00	-
					GÉNITO-URINARIO	0,17	53
					OTROS	0,83	266
		SANGRADO MENOR	0,12	1.170	GASTRO-INTESTINAL	0,00	-
					GÉNITO-URINARIO	0,50	585
OTROS	0,50				585		
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,81	8.085			8.085		
Dalteparina	10.000	VTE	0,10	957	VIVE	0,94	904
					MUERE	0,06	53
		SANGRADO MAYOR	0,03	319	GASTRO-INTESTINAL	0,67	213
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-



Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n
					OTROS	0,33	106
		SANGRADO MENOR	0,04	372	GASTRO-INTESTINAL	0,43	160
					GÉNITO-URINARIO	0,29	106
					OTROS	0,29	106
		SIN EVENTOS ADVERSOS	0,84	8.351			8.351

2. No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias urológicas.

En otro escenario recomendado en el cual se excluyen los pacientes con neoplasias urológicas del estudio Select-D (11) se restaron 12 pacientes en total con ese tipo de neoplasia (10 de vejiga, 2 de riñón) del brazo de rivaroxabán, manteniendo las prevalencias de los desenlaces de eficacia para trombosis y aquellos que se mantienen libres del evento a estudio. Para el grupo de rivaroxabán, se excluyó 1 paciente con sangrado mayor y 9 pacientes con sangrado menor (solo se consideraron las hematurias), asumiendo que este tipo de evento se presentó únicamente en pacientes con cáncer urológico y de acuerdo a esto se reconstruyeron las prevalencias de los eventos adversos, asignándose a sangrados gastroesofágicos y a otros sangrados. Para el grupo de dalteparina no se modificó la prevalencia de los eventos adversos. Tabla 5. Esto aplicado a nuestra cohorte hipotética de 10.000 pacientes, da un costo de 6 meses de tratamiento en la cohorte con Rivaroxabán de COP 39.398.309.668 y en la de Dalteparina de COP 59.252.261.591, por lo cual la diferencia a favor del rivaroxabán es de \$ 19.853.951.923 COP. Tabla 7, Anexo 4.

**Tabla 7. Análisis de sensibilidad no administrando rivaroxabán a pacientes con neoplasias urológicas**

Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n
rivaroxaban	10.000	VTE	0,04	419	VIVE	0,88	366
					MUERE	0,13	52
		SANGRADO MAYOR	0,05	524	GASTRO-INTESTINAL	0,80	419
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-
					OTROS	0,20	105
		SANGRADO MENOR	0,08	838	GASTRO-INTESTINAL	0,50	419
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-
OTROS	0,50				419		



Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n
		SIN EVENTOS ADVERSOS	0,82	8.220			8.220
dalteparina	10.000	VTE	0,09	942	VIVE	0,94	890
					MUERE	0,06	52
		SANGRADO MAYOR	0,03	314	GASTRO-INTESTINAL	0,67	209
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-
					OTROS	0,33	105
		SANGRADO MENOR	0,04	366	GASTRO-INTESTINAL	0,43	157
					GÉNITO-URINARIO	0,29	105
				SIN EVENTOS ADVERSOS	0,84	8.377	

- No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias urológica y gastrointestinal.

Para el tercer escenario optimista, se emplearon los criterios de exclusión del escenario 1 y del escenario 2 del estudio Select D, para un total de 27 pacientes excluidos del brazo de rivaroxabán, manteniendo las prevalencias de los desenlaces de eficacia para trombosis y aquellos que se mantienen libres del evento a estudio. Para el grupo de rivaroxabán, se excluyeron 6 pacientes con sangrado mayor y 12 pacientes con sangrado menor, asumiendo que este tipo de evento se presentó únicamente en pacientes con cáncer gastroesofágico y urológico y de acuerdo a esto se reconstruyeron las prevalencias de los eventos adversos, asignándose a otros sangrados. Para el grupo de dalteparina no se modificó la prevalencia de los eventos adversos. Tabla 6. Esto aplicado a nuestra cohorte hipotética de 10.000 pacientes, da un costo de 6 meses de tratamiento en la cohorte con Rivaroxabán de COP 27.621.442.912 y en la de Dalteparina de COP 59.252.261.591, con una diferencia a favor del rivaroxabán es de \$ 31.630.818.679. Tabla 8, Anexo 4.

**Tabla 8. Análisis de sensibilidad no administrando rivaroxabán a pacientes con neoplasias esofágicas/gastroesofágicas y urológicas**

Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n
rivaroxaban		VTE	0,05	455	VIVE	0,88	398
					MUERE	0,13	57



Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n		
	10.000	SANGRADO MAYOR	0,03	284	GASTRO-INTESTINAL	0,00	-		
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-		
					OTROS	1,00	284		
		SANGRADO MENOR	0,07	739	GASTRO-INTESTINAL	0,00	-		
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-		
					OTROS	1,00	739		
		SIN EVENTOS ADVERSOS	0,85	8.523			8.523		
		dalteparina	10.000	VTE	0,10	1.023	VIVE	0,94	966
							MUERE	0,06	57
SANGRADO MAYOR	0,03			341	GASTRO-INTESTINAL	0,67	227		
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-		
					OTROS	0,33	114		
SANGRADO MENOR	0,04			398	GASTRO-INTESTINAL	0,43	170		
					GÉNITO-URINARIO	0,29	114		
					OTROS	0,29	114		
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,82			8.239			8.239		

- Escenario pesimista

1. Tomando la proporción de trombosis establecida en Colombia por el estudio de Perilla (15), con una disminución del 10% en el costo de la dalteparina y un aumento del 10% en el costo del rivaroxabán.

Teniendo que cuenta que los costos derivados del diagnóstico y la atención de una embolia pulmonar difieren a los de una trombosis venosa profunda, siendo mayor el primero, en el escenario pesimista/realista se tomaron las frecuencias y distribuciones del evento de re-trombosis del estudio de "Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología" de Perilla (15). Adicionalmente, se incrementó el costo del rivaroxabán en un 10% y se disminuyó el costo de la dalteparina en 10%. No se modificaron las tasas de sangrado al no tener información de estudios que caractericen sangrados con las intervenciones actuales en estudio en nuestra cohorte hipotética. Tabla 7. El costo de 6 meses de tratamiento en la cohorte con Rivaroxabán es de COP 41.856.183.585 y en la de Dalteparina es de COP 54.469.417.600, con una diferencia a favor del rivaroxabán es de \$ 12.613.234.015. Tabla 9, Anexo 4.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

**Tabla 9. Análisis de sensibilidad utilizando la proporción de trombosis más reciente para Colombia disminuyendo un 10% al costo de la dalteparina y aumentando 10% al costo del rivaroxabán.**

Intervenciones	N	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	Probabilidad	n
Rivaroxabán	10.000	VTE	0,04	394	VIVE	0,88	345
					MUERE	0,13	49
		SANGRADO MAYOR	0,05	542	GASTRO-INTESTINAL	0,73	394
					GÉNITO-URINARIO	0,09	49
					OTROS	0,18	99
		SANGRADO MENOR	0,12	1.232	GASTRO-INTESTINAL	0,32	394
					GÉNITO-URINARIO	0,44	542
OTROS	0,24				296		
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,78	7.833			7.833		
Dalteparina	10.000	VTE	0,09	887	VIVE	0,94	837
					MUERE	0,06	49
		SANGRADO MAYOR	0,03	296	GASTRO-INTESTINAL	0,67	197
					GÉNITO-URINARIO	0,00	-
					OTROS	0,33	99
		SANGRADO MENOR	0,03	345	GASTRO-INTESTINAL	0,43	148
					GÉNITO-URINARIO	0,29	99
OTROS	0,29				99		
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,85	8.473			8.473		

## 7. DISCUSIÓN

El presente estudio de evaluación económica determinó los costos asociados a tratar y manejar desenlaces de seguridad y eficacia primarios posibles en un horizonte temporal de 6 meses de dos cohortes hipotéticas en las que se pretende prevenir la recurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer. La revisión de la literatura evidenció la escasa evidencia proveniente de estudios primarios en los que se evalúen estos desenlaces en la población de interés. Se evaluaron 8 estudios, de los cuáles 6 correspondían a análisis de subgrupos de los estudios originales para las indicaciones usuales de los NOCAs, en los que el objetivo fue demostrar no inferioridad en la población con cáncer, sirviendo de hipótesis para los otros 2 estudios evaluados, que comparan directamente edoxabán (Hokusai (72)) y Rivaroxabán (Select-D (11)) frente a dalteparina en pacientes con TEV y neoplasias para evaluar desenlaces de eficacia (retrombosis y mortalidad) y seguridad (sangrados mayores y clínicamente relevantes).

Las probabilidades utilizadas en el presente estudio se extrajeron de un solo ensayo clínico primario debido a que es el único hasta el momento publicado dentro de los NOCAs autorizados para su comercialización en nuestro país (Select-D (11)). Actualmente el beneficio de apixabán y dabigatrán se encuentra en estudio, sin reporte de resultados preliminares. Con respecto al edoxabán, su uso aún no se encuentra autorizado en Colombia.

De acuerdo a las recomendaciones del reporte ISPOR (84), el presente estudio provee una declaración explícita de los antecedentes, contexto, población objetivo, perspectiva, comparadores, horizonte temporal, determinación de los desenlaces en salud, medidas de efectividad, tasa monetaria, elección del modelo de decisión, supuestos del modelo económico y métodos analíticos utilizados para el análisis de las intervenciones contempladas.

Desde la perspectiva del sistema de salud colombiano se tiene disponible el informe Análisis de costo-efectividad de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparado con warfarina para prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia, el cual contempla proxis de los comparadores utilizados en el presente análisis de coste-efectividad, sin embargo la población contemplada presenta una patología de orden diferente a la analizada en este trabajo.

Este es el primer estudio con perspectiva del sistema de salud colombiano que contempla pacientes con patología oncológica con antecedente de evento tromboembólicos que requieren prevención secundaria para disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad tromboembólica.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

En el estudio Select-D, los pacientes tratados con rivaroxabán presentaron menores eventos del desenlace primario de eficacia, con mayores eventos de sangrado en el perfil de seguridad. Cabe resaltar que, como se planteó en este estudio, estos resultados en el desenlace de eficacia pueden estar siendo explicados por una posible mayor adherencia de los pacientes al tratamiento oral, lo cual lleve a una menor tasa de retrombosis, posibilidad que se plantea desde la evidencia previa de estudios en donde se reporta una mayor adherencia al tratamiento oral que al subcutáneo (20,21). Así mismo, los resultados en el desenlace de seguridad, pueden deberse a la mayor potencia anticoagulante que tiene el rivaroxabán por la inhibición directa del factor de la coagulación Xa.

En el presente estudio de costo-efectividad, resulta llamativo en el comportamiento de los nodos que el impacto de los modelos de seguridad castiga al rivaroxabán incrementando notoriamente los costos; sin embargo, el impacto en los desenlaces de eficacia disminuye los costos de tratar a una cohorte de pacientes con rivaroxabán, el cual se amplifica cuando se tiene en cuenta el tratamiento a grandes cohortes de pacientes. Este impacto en el desenlace de seguridad podría mejorarse con el uso restringido e individualizando el uso con precaución en los pacientes con neoplasia gastroesofágica y urológica respectivamente, lo cual en nuestra cohorte hipotética de pacientes generaría una disminución aún mayor en los costos de tratamiento. Anexo 4.

Nuevas directrices en el manejo de los pacientes con cáncer han sido publicadas este año (Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update (77)), las cuales dan pautas para el manejo de la tromboprofilaxis y el manejo anticoagulante, tomando en consideración y afianzando los resultados de este estudio. Las recomendaciones de estas guías para disminuir la recurrencia de trombosis en pacientes con cáncer indican que la anticoagulación puede iniciarse con HBPM, heparina no fraccionada, fondoparinax o rivaroxabán (calidad de evidencia: alta, fuerza de recomendación: fuerte). Para la anticoagulación a largo plazo se prefieren HBPM, edoxabán o rivaroxabán por lo menos durante 6 meses teniendo en cuenta la mejor eficacia que tienen estos sobre los antagonistas de vitamina K. En relación a los NOCAs específicamente, las guías sugieren administrarlos con precaución en patología gastroesofágica y genitourinaria, así como evaluar la interacción fármaco-fármaco previo a su inicio (calidad de evidencia: alta, fuerza de recomendación: fuerte). Adicionalmente, se debe ofrecer anticoagulación con HBPM, NOCAs o antagonistas de la vitamina K más allá de los 6 meses iniciales en pacientes particulares con cáncer activo, que son pacientes con enfermedad metastásica o en quienes continúan recibiendo quimioterapia (calidad de evidencia: baja, fuerza de recomendación: débil a moderada).

La recomendación de tratar a los pacientes con rivaroxabán solo aplica para 6 meses, dado que el estudio Select-D, solo alcanzó la primera fase del estudio y no



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

fue posible evaluar su beneficio en terapia extendida más allá de este periodo. Se requieren estudios originales que mejoren la evidencia y evalúen el beneficio de esta terapia dado que muchos pacientes requieren anticoagulación por periodos más prolongados de tiempo. Estos estudios deberán esclarecer la dosis optima de terapia extendida más allá del periodo inicial de tratamiento para los desenlaces de eficacia y seguridad, con la mejor relación beneficio/sangrado, balanceando el riesgo incrementado de trombosis en los 3 primeros meses y su disminución durante el avance del tratamiento y la susceptibilidad al sangrado persistente derivada de la patología de base y de las propiedades intrínsecas del medicamento.

Así mismo, se espera que las investigaciones que se encuentran en curso sobre el apixabán y el dabigatrán, que ya se encuentran autorizadas en Colombia para el TEP y TVP no asociada a cáncer y para la prevención del ACV en pacientes con FA, amplíen las recomendaciones y permitan optimizar el manejo de estos NOCAs en pacientes con neoplasias gastroesofágicas y genitourinarias de acuerdo a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno. Esto permitirá una mejor caracterización e individualización de la terapia, con base en los riesgos de retrombosis y sangrados propios de cada neoplasia y del tratamiento anticoagulante. Cuando la información de estos estudios en desarrollo esté disponible, más estudios de costo efectividad deberán ser realizados, para valorar el impacto del tratamiento de los pacientes con trombosis asociada a cáncer al sistema de salud.

## 8. CONCLUSIONES

El uso de rivaroxabán puede ser considerado una opción costo-efectiva para el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer por los primeros 6 meses ya que reduce costos cuando se compara con dalteparina. La seguridad y costo-efectividad del rivaroxabán aumenta con el uso discrecional en pacientes con patología urinaria y con la exclusión del paciente con cáncer esofágico y gastroesofágico. Se requieren otros estudios para valorar el beneficio en terapia extendida a largo plazo, más allá de 6 meses.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1336–49.
2. Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:78–82.
3. Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2007;5:632–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46680709%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=15387933&id=doi:10.1111%2Fj.1538-7836.2007.02374.x&atitle=Thromboemb>
4. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* [Internet]. 2016;145:27–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.033>
5. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2002;100(10):3484–8. Available from: <https://www.mendeley.com/catalog/identification-specific-inhibitor-histone-methyltransferase-suvar39-2/>
6. Es N van, Blekera SM, Nisio M Di. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thromb Res* [Internet]. 2014;133:S172–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50028-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50028-X)
7. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146–53.
8. Streiff M, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease - NCCN guidelines version 1.2019. 2019.
9. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e419S-e494S.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

10. Cristina M, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer : A network meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;170:175–80.
11. 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.* 2018;36(20):2017–23.
12. Khorana AA, Dalal MR, Lin J, Connolly GC. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clin Outcomes Res.* 2013;5:101–8.
13. Dennis R. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. *Acta Med ...* [Internet]. 1996;21:55–63. Available from: [http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/02-1996-02-Estudio\\_nacional\\_sobre\\_tromboembolismo\\_venoso\\_en.pdf](http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/02-1996-02-Estudio_nacional_sobre_tromboembolismo_venoso_en.pdf)
14. Denis RJ, Rojas MX, Molina Á, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar. Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta médica Colomb.* 2008;33(3):111–6.
15. Perilla O. Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología. 2018.
16. Verso M, Franco L, Giustozzi M, Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: what news from clinical trials? *Thromb Res.* 2018;164:S168–71.
17. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* [Internet]. 2010;102(S1):S2–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605599>
18. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease - CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315–52.
19. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):654–7.
20. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, Milentijevic D, Crivera C, Nelson WW, et al. Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res.*

2016;145:51–3.

21. Siwan S, Nelson A, Noble S. Cancer-associated thrombosis, low-molecular-weight heparin, and the patient experience: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:453–61.
22. Ross JA, Miller MM, Rojas Hernandez C. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: a retrospective analysis. *Thromb Res*. 2017;150:86–9.
23. Moreno M, Mejía A, Héctor C. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. 2014. 1–33 p.
24. Deng A, Galanis T, Graham MG. Venous thromboembolism in cancer patients. *Hosp Pract (1995)*. 2014;42(5):24–33.
25. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22.
26. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2000;160:809–17.
27. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–23.
28. Harvey D, Zhou H, Chew HK, Wun T, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458–64.
29. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer [Internet]*. 2013;49:1404–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>
30. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Plos Med*. 2012;9(7):1–19.
31. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res [Internet]*. 2013;131:24–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.10.007>



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

32. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010;103:947–53.
33. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339–46.
34. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* [Internet]. 2006;243(1):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371741> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1449979>
35. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:529–35.
36. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79–83.
37. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Jr JLA, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis : the when , how and why. 2019;28:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0119-2018>
38. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:129–37.
39. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72:89–93.
40. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RCN. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*. 1995;346:1004–5.
41. Nadir Y, Brenner B. Heparanase procoagulant activity in cancer progression. *Thromb Res*. 2016;140S1:S44–8.
42. Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res* [Internet]. 2012;129(Suppl.1):S132–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70033-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70033-6)
43. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk Factors. *Cancer Invest*. 2009;27(S1):63–74.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

44. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4839–47.
45. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019;28:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0119-2018>
46. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:601–8.
47. Blom J. W, Osanto S., Rosendaal F. R. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients : higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1760–5.
48. Kroger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17:297–303.
49. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum , and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2019;27(23):3786–93.
50. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber H, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and Bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232–9.
51. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab. *JAMA*. 2008;300(19):2277–85.
52. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(10):708–14.
53. Lee AYY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1404–8.
54. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017;130(13):1499–506.
55. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, Francis CW, Hruban RH, Hu YC, et al.

- Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(10):2870–6.
56. Sallah S, Husain A, Sigounas V, Wan J, Turturro F, Sigounas G, et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10:7238–43.
  57. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients : results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood.* 2019;112(7):2703–9.
  58. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–8.
  59. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377–83.
  60. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015;20(2):153–61.
  61. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy : the Protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012;7:291–2.
  62. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy : a randomised , placebo-controlled , double-blind study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009;10:943–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70232-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70232-3)
  63. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601–10.
  64. M. DN, E. P, M. C, M. DT, I. R, AWS R. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy (Review). *Cochrane Libr.* 2016;(12):1–164.
  65. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilson PE, Moigne-Amrani AL, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with Enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(13):975–81.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

66. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711–9.
67. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720–8.
68. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146–53.
69. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677–86.
70. Agnelli G, Berkowitz S, Bounameaux H, (Chair) HB, Cohen A, Gallus A, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–510.
71. Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Sc M, Schnee J, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;36(24):2342–52.
72. 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;378(7):615–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231094>
73. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients : results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2187–91.
74. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764–72.
75. Agnelli G, Berkowitz S, Bounameaux H, (Chair) HB, Cohen A, Gallus A, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287–97.
76. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis : a systematic review and meta-Analysis. *Thromb Res [Internet].* 2019;134:1214–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.039>



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

77. 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 pupdate. *J Clin Oncol*. 2019;
78. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): A pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2014;1(1):e37–46.
79. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):150–7.
80. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* [Internet]. 2017;130:1440–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.026>
81. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol*. 2016;3:e379–87.
82. Li A, 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;173:158–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144>
83. Gobierno Nacional de Colombia. Decreto 2423 del 31 de 2006 - actualizado 2019. 2019.
84. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. The ISPOR CHEERS Task Force Report. CHEERS Checklist. Items to include when reporting economic evaluations of health interventions. 2019.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS PRISMA

Efectividad del rivaroxabán frente dalteparina en el manejo de los pacientes con trombosis asociada a cancer

<b>POBLACIÓN</b>	Pacientes con cancer
<b>INTERVENCIÓN</b>	Rivaroxabán
<b>COMPARADOR</b>	Dalteparina
<b>OUTCOMES O DESCENLACES</b>	Tromboembolismo venoso recurrente, sangrado mayor y sangrado no mayor, mortalidad
<b>PERSPECTIVA</b>	Sistema de Salud Colombiano

### BÚSQUEDA DE TERMINOS

	DECS	NATURALES ESP	MESH	NATURALES EN INGLES	
P	PACIENTES CON CÁNCER	Metástasis de la Neoplasia Neoplasias Neoplasia residual	Cancer Neoplasia Neoplasia Benigna Neoplasia maligna Neoplasma Neoplasmas Tumor Tumor maligno Tumores Tumores malignos	Neoplasms Neoplasm Metastasis Neoplasms, Unknown Primary Neoplasm, Residual	Neoplasia Neoplasias Neoplasm Tumors Tumor Cancer Cancers Malignancy Malignancies Malignant Neoplasms Malignant Neoplasm Benign Neoplasms
I	ANTICOAGULANTES ORALES	Anticoagulantes Rivaroxabán Dabigatrán Apixabán	Agentes Anticoagulantes Agentes de Anticoagulación Anticoagulante	Anticoagulants Rivaroxabán Dabigatrán Apixabán	Xarelto Dabigatrán Etexilate Pradaxa Eliquis



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia  
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

		Edoxaban		Edoxaban	edoxaban tosylate Sabaysa Anticoagulation Agents Anticoagulant Agents Anticoagulant Drugs Anticoagulant Indirect Thrombin Inhibitors
C	DALTEPARINA O WARFARINA	Dalteparina Heparina de bajo peso molecular Warfarina	Tedelparin Coumadin Antagonista vitamina k Agentes Anticoagulantes Agentes de Anticoagulación Anticoagulante Dicumarol	Heparin, Low-Molecular- Weight Warfarin	Sodium, Dalteparin Fragmin Fragmine Tedelparin Anticoagulation Agents Vitamin k antagonist Anticoagulant
O	TROMBOEMBOL ISMO VENOSO RECURRENTE  SANGRADO	Tromboembolia Venosa Trombosis Trombosis de la Vena Embolia Embolia y Trombosis Embolia pulmonar Hemorragia	Tromboembolismo Venoso Coágulo sanguíneo Trombo Flebotrombosis Trombosis Venosa Trombosis de Vena Profunda Trombosis de Venas Profundas Tromboembolia Pulmonar Tromboembolismo Pulmonar Sangrado Sangramiento	Venous Thromboembolism Thrombosis Venous Thrombosis Embolism and Thrombosis Pulmonary Embolism Hemorrhage	Thromboses Thrombus Central Venous Catheter Thrombosis Phlebothrombosis Phlebothromboses Thrombosis, Venous Venous Thromboses Deep Vein Thrombosis Hemorrhages Bleeding







**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

last 5 years",1776,23:01:03 #61,"Search Anticoagulation Agents Filters: published in the last 5 years",32770,23:00:52 #77,"Search Tedelparin Filters: published in the last 5 years",186,23:00:40 #76,"Search Fragmine Filters: published in the last 5 years",187,23:00:31 #75,"Search Fragmin Filters: published in the last 5 years",189,23:00:23 #74,"Search Sodium, Dalteparin Filters: published in the last 5 years",186,23:00:15 #73,"Search Warfarin Filters: published in the last 5 years",7374,23:00:06 #72,"Search ""Warfarin""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",3586,22:59:58 #69,"Search Heparin, Low-Molecular-Weight Filters: published in the last 5 years",3268,22:59:29 #68,"Search ""Heparin, Low-Molecular-Weight""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",1862,22:59:19 #66,"Search (((((((((((((((((((((((""Anticoagulants""[Mesh] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Anticoagulants AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""Rivaroxabán""[Mesh] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Rivaroxabán AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""Dabigatrán""[Mesh] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Dabigatrán AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""apixabán"" [Supplementary Concept] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (apixabán AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""edoxaban"" [Supplementary Concept] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (edoxaban AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Xarelto AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Dabigatrán Etxilate AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Pradaxa AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Eliquis AND ""last 5 years""[PDat])) OR (edoxaban tosylate AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Sabaysa AND ""last 5 years""[PDat])) OR (savaysa AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Anticoagulation Agents AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Anticoagulant Agents AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Anticoagulant Drugs AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Anticoagulant AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Indirect Thrombin Inhibitors AND ""last 5 years""[PDat]) Filters: published in the last 5 years",37378,22:58:44 #65,"Search Indirect Thrombin Inhibitors Filters: published in the last 5 years",32255,22:57:05 #63,"Search Anticoagulant Drugs Filters: published in the last 5 years",32632,22:56:38 #62,"Search Anticoagulant Agents Filters: published in the last 5 years",32744,22:56:23 #60,"Search savaysa Filters: published in the last 5 years",17,22:55:53 #59,"Search Sabaysa Filters: published in the last 5 years",0,22:55:53 #58,"Search edoxaban tosylate Filters: published in the last 5 years",1054,22:55:44 #57,"Search Eliquis Filters: published in the last 5 years",26,22:55:32 #56,"Search Pradaxa Filters: published in the last 5 years",2894,22:55:16 #55,"Search Dabigatrán Etxilate Filters: published in the last 5 years",2892,22:55:07 #54,"Search Xarelto Filters: published in the last 5 years",3403,22:54:53 #53,"Search edoxaban Filters: published in the last 5 years",1054,22:54:28 #52,"Search ""edoxaban"" [Supplementary Concept] Filters: published in the last 5 years",414,22:54:21 #50,"Search apixabán Filters: published in the last 5 years",2160,22:54:01 #49,"Search ""apixabán"" [Supplementary Concept] Filters: published in the last 5 years",940,22:53:41 #47,"Search Dabigatrán Filters: published in the last 5 years",2892,22:53:21 #46,"Search ""Dabigatrán""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",1492,22:53:14 #43,"Search Rivaroxabán Filters: published in the last 5 years",3400,22:52:43 #42,"Search ""Rivaroxabán""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",1712,22:52:36 #40,"Search Anticoagulants Filters: published in the last 5 years",32248,22:52:14 #39,"Search ""Anticoagulants""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",15866,22:52:06 #36,"Search (((((((((((((((((((((((""Neoplasms""[Mesh] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Neoplasms AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""Neoplasm Metastasis""[Mesh] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Neoplasm Metastasis AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""Neoplasms, Unknown Primary""[Mesh] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Neoplasms, Unknown Primary AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Neoplasm, Residual AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""Neoplasm, Residual""[Mesh] AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Neoplasia AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Neoplasias AND ""last 5 years""[PDat])) OR (Neoplasm AND ""last 5 years""[PDat])) OR (tumors AND ""last 5

years"[PDat]) OR (tumor AND ""last 5 years""[PDat]) OR (Cancer AND ""last 5 years""[PDat]) OR (Cancers AND ""last 5 years""[PDat]) OR (Malignancy AND ""last 5 years""[PDat]) OR (Malignancies AND ""last 5 years""[PDat]) OR (Malignant Neoplasms AND ""last 5 years""[PDat]) OR (Malignant Neoplasm AND ""last 5 years""[PDat]) OR (Benign Neoplasms AND ""last 5 years""[PDat]) Filters: published in the last 5 years",1010415,22:51:13 #35,"Search Benign Neoplasms Filters: published in the last 5 years",539590,22:47:30 #34,"Search Malignant Neoplasm Filters: published in the last 5 years",541071,22:47:15 #33,"Search Malignant Neoplasms Filters: published in the last 5 years",539590,22:47:04 #32,"Search Malignancies Filters: published in the last 5 years",554028,22:46:52 #31,"Search Malignancy Filters: published in the last 5 years",556999,22:46:42 #30,"Search Cancers Filters: published in the last 5 years",573020,22:46:29 #29,"Search Cancer Filters: published in the last 5 years",871590,22:46:23 #28,"Search tumor Filters: published in the last 5 years",736317,22:46:07 #27,"Search tumors Filters: published in the last 5 years",592878,22:46:01 #26,"Search Neoplasm Filters: published in the last 5 years",550507,22:45:54 #25,"Search Neoplasias Filters: published in the last 5 years",539884,22:45:44 #24,"Search Neoplasia Filters: published in the last 5 years",543666,22:45:31 #23,"Search ""Neoplasm, Residual""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",2651,22:45:06 #21,"Search Neoplasm, Residual Filters: published in the last 5 years",4751,22:44:49 #20,"Search Neoplasms, Unknown Primary Filters: published in the last 5 years",2799,22:44:29 #19,"Search ""Neoplasms, Unknown Primary""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",560,22:44:22 #15,"Search Neoplasm Metastasis Filters: published in the last 5 years",48330,22:43:30 #17,"Search ""Neoplasm Metastasis""[Mesh] Filters: published in the last 5 years",35148,22:43:21 #14,"Search Neoplasms Filters: published in the last 5 years",539590,22:39:53

((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat]) OR (Neoplasms AND "last 5 years"[PDat]) OR ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat]) OR (Neoplasm Metastasis AND "last 5 years"[PDat]) OR ("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat]) OR (Neoplasms, Unknown Primary AND "last 5 years"[PDat]) OR (Neoplasm, Residual AND "last 5 years"[PDat]) OR ("Neoplasm, Residual"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat]) OR (Neoplasia AND "last 5 years"[PDat]) OR (Neoplasias AND "last 5 years"[PDat]) OR (Neoplasm AND "last 5 years"[PDat]) OR (tumors AND "last 5 years"[PDat]) OR (tumor AND "last 5 years"[PDat]) OR (Cancer AND "last 5 years"[PDat]) OR (Cancers AND "last 5 years"[PDat]) OR (Malignancy AND "last 5 years"[PDat]) OR (Malignancies AND "last 5 years"[PDat]) OR (Malignant Neoplasms AND "last 5 years"[PDat]) OR (Malignant Neoplasm AND "last 5 years"[PDat]) OR (Benign Neoplasms AND "last 5 years"[PDat]) AND "last 5 years"[PDat]) AND (((((((((((((((((((((((("Anticoagulants"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat]) OR (Anticoagulants AND "last 5 years"[PDat]) OR ("Rivaroxabán"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat]) OR (Rivaroxabán AND "last 5 years"[PDat]) OR ("Dabigatrán"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat]) OR (Dabigatrán AND "last 5 years"[PDat]) OR ("apixabán" [Supplementary Concept] AND "last 5 years"[PDat]) OR (apixabán AND "last 5 years"[PDat]) OR ("edoxaban" [Supplementary Concept] AND "last 5 years"[PDat]) OR (edoxaban AND "last 5 years"[PDat]) OR (Xarelto AND "last 5 years"[PDat]) OR (Dabigatrán Etexilate AND "last 5 years"[PDat]) OR (Pradaxa AND "last 5 years"[PDat]) OR (Eliquis AND "last 5 years"[PDat]) OR (edoxaban tosylate AND "last 5 years"[PDat]) OR (Sabaysa AND "last 5 years"[PDat]) OR (savaysa AND "last 5 years"[PDat]) OR (Anticoagulation Agents AND "last 5



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia  
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
Rosario

years"[PDat])) OR (Anticoagulant Agents AND "last 5 years"[PDat])) OR (Anticoagulant Drugs AND "last 5 years"[PDat])) OR (Anticoagulant AND "last 5 years"[PDat])) OR (Indirect Thrombin Inhibitors AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND (((((((((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) OR (Heparin, Low-Molecular-Weight AND "last 5 years"[PDat])) OR ("Warfarin"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) OR (Warfarin AND "last 5 years"[PDat])) OR (Sodium, Dalteparin AND "last 5 years"[PDat])) OR (Fragmin AND "last 5 years"[PDat])) OR (Fragmine AND "last 5 years"[PDat])) OR (Tedelparin AND "last 5 years"[PDat])) OR (Anticoagulation Agents AND "last 5 years"[PDat])) OR (Vitamin k antagonist AND "last 5 years"[PDat])) OR (Anticoagulant AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])) AND (((((((((((((((((((("Venous Thromboembolism"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) OR (Venous Thromboembolism AND "last 5 years"[PDat])) OR (Thrombosis AND "last 5 years"[PDat])) OR ("Thrombosis"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) AND ("Venous Thrombosis"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) OR (Venous Thrombosis AND "last 5 years"[PDat])) OR ("Embolism and Thrombosis"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) OR (Embolism and Thrombosis AND "last 5 years"[PDat])) OR ("Pulmonary Embolism"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) OR (Pulmonary Embolism AND "last 5 years"[PDat])) OR ("Hemorrhage"[Mesh] AND "last 5 years"[PDat])) OR (Hemorrhage AND "last 5 years"[PDat])) OR (Thromboses AND "last 5 years"[PDat])) OR (Thrombus AND "last 5 years"[PDat])) OR (Catheter Thrombosis AND "last 5 years"[PDat])) OR (Phlebothrombosis AND "last 5 years"[PDat])) OR (Phlebothromboses AND "last 5 years"[PDat])) OR (Thrombosis, Venous AND "last 5 years"[PDat])) OR (Venous Thromboses AND "last 5 years"[PDat])) OR (Deep Vein Thrombosis AND "last 5 years"[PDat])) OR (Hemorrhages AND "last 5 years"[PDat])) OR (Bleeding AND "last 5 years"[PDat])) AND "last 5 years"[PDat])

**Busqueda Cochrane**

Search Name:

Date Run: 08/07/2019 21:33:03

Comment:

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees 70692
#2	Neoplasms 60214
#3	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees 4748
#4	Neoplasm Metastasis 5731
#5	MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees 57
#6	Neoplasms, Unknown Primary 827
#7	MeSH descriptor: [Neoplasm, Residual] explode all trees 308



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

#8	Neoplasm, Residual	1072
#9	Neoplasia	2935
#10	Neoplasias	486
#11	Neoplasm	25106
#12	Tumors	22157
#13	Tumor	62212
#14	Cancer	168285
#15	Cancers	11139
#16	Malignancy	6916
#17	Malignancies	6427
#18	Malignant Neoplasms	4508
#19	Malignant Neoplasm	4486
#20	Benign Neoplasms	2463
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	209230
#22	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	4369
#23	Anticoagulants	6051
#24	MeSH descriptor: [Rivaroxabán] explode all trees	377
#25	Rivaroxabán	1397
#26	MeSH descriptor: [Dabigatrán] explode all trees	253
#27	Dabigatrán	1020
#28	Apixabán	831
#29	Edoxaban	516
#30	Xarelto	71



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

- #31 Dabigatrán Etextilate 299
- #32 Pradaxa 57
- #33 Eliquis 36
- #34 edoxaban tosylate 13
- #35 Sabaysa 0
- #36 Anticoagulation Agents 655
- #37 Anticoagulant Agents 949
- #38 Anticoagulant Drugs 1013
- #39 Anticoagulant 6367
- #40 Indirect Thrombin Inhibitors 36
- #41 #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37  
OR #38 OR #39 OR #40 12162
- #42 MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees 1831
- #43 Heparin, Low-Molecular-Weight 3695
- #44 MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees 1538
- #45 Warfarin 4867
- #46 Sodium, Dalteparin 78
- #47 Fragmin 269
- #48 Fragmine 20
- #49 Tedelparin 38
- #50 Anticoagulation Agents 655
- #51 Vitamin k antagonist 651
- #52 Anticoagulant 6367
- #53 #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 13270



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

- #54 MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees 538
- #55 Venous Thromboembolism 4059
- #56 MeSH descriptor: [Thrombosis] explode all trees 4444
- #57 Thrombosis 21168
- #58 MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees 2520
- #59 Venous Thrombosis 6013
- #60 MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees 6632
- #61 Embolism and Thrombosis 3734
- #62 MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees 929
- #63 Pulmonary Embolism 3950
- #64 MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees 13192
- #65 Hemorrhage 28652
- #66 Thromboses 493
- #67 Thrombus 2484
- #68 Central Venous Catheter Thrombosis 683
- #69 Phlebothrombosis 16
- #70 Phlebothromboses 0
- #71 Thrombosis, Venous 6013
- #72 Venous Thromboses 239
- #73 Deep Vein Thrombosis 5204
- #74 Hemorrhages 1674
- #75 Bleeding 41325
- #76 #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69  
OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 79472



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

#77 #21 AND #41 AND #53 AND #76 711

### **Búsqueda en Lilacs**

(tw:((tw:(Metástasis de la Neoplasia )) OR (tw:(Neoplasias )) OR (tw:(Neoplasia residual)) OR (tw:(Cancer)) OR (tw:(Neoplasia)) OR (tw:(Neoplasia Benigna)) OR (tw:(Neoplasia maligna)) OR (tw:(Neoplasma)) OR (tw:(Neoplasmas)) OR (tw:(Tumor)) OR (tw:(Tumor maligno)) OR (tw:(Tumores)) OR (tw:(Tumores malignos)))) AND (tw:((tw:(Anticoagulantes )) OR (tw:(Rivaroxabán )) OR (tw:(Dabigatrán )) OR (tw:(Apixabán)) OR (tw:(Edoxaban)) OR (tw:(Agentes Anticoagulantes)) OR (tw:(Agentes de Anticoagulación)) OR (tw:(Anticoagulante)))) AND (tw:((tw:(Dalteparina)) OR (tw:(Heparina de bajo peso molecular)) OR (tw:(Warfarina)) OR (tw:(Tedelparin)) OR (tw:(Coumadin)) OR (tw:(Antagonista vitamina k)) OR (tw:(Agentes Anticoagulantes)) OR (tw:(Agentes de Anticoagulación)) OR (tw:(Anticoagulante)))) AND (tw:((tw:(Tromboembolia Venosa )) OR (tw:(Trombosis)) OR (tw:(Trombosis de la Vena)) OR (tw:(Embolia)) OR (tw:(Embolia y Trombosis)) OR (tw:(Embolia pulmonar)) OR (tw:(Hemorragia)) OR (tw:(Tromboembolismo Venoso )) OR (tw:(Coágulo Sanguíneo)) OR (tw:(Coágulo de Sangre)) OR (tw:(Trombo)) OR (tw:(Flebotrombosis)) OR (tw:(Trombosis Venosa)) OR (tw:(Trombosis de Vena Profunda)) OR (tw:(Trombosis de Venas Profundas)) OR (tw:(Tromboembolia Pulmonar)) OR (tw:(Tromboembolismo Pulmonar )) OR (tw:(Sangrado)) OR (tw:(Sangramiento ))))

## ANEXO 2. MATRIZ DE EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### Anexo 2a. Identificación e intervenciones de los estudios

DOI y NOMBRE	PRIMER AUTOR	REFERENCIA	TAMAÑO DE LA MUESTRA	PACIENTES	CONDICIÓN
10.1016/j.amjmed.2017.06.026. ARISTOTLE	Melloni	Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, et al. Efficacy and Safety of Apixabán Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. Am J Med. 2017;130(12):1440-8.e1	1236	CA: 157 (12.7%) CR: 1079 (87.3%)	FA + CA o CR
10.1160/TH14-11-0977 RECOVER I Y II	Schulman	Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, et al. Treatment with dabigatrán or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. Thromb Haemost 2015;114:150–7.	5107 (2568 + 2539)	Cáncer antes de aleatorización: 221 (4.33%). Cáncer durante el estudio: 114 (2.23%) No cáncer: 4772 (93.44%)	TEVA + Cáncer antes de aleatorización TEVA + Cáncer durante el estudio TEVA + No cáncer
10.1111/jth.13153 AMPLIFY	Agnelli	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixabán for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. J Thromb Haemost 2015;13: 2187–91.	5395	CA al inicio: 169 (3.13%) Historia de cáncer pero sin CA al inicio: 365 (6.77%) Sin historia de cáncer o CA al inicio: 4861 (90.1%)	TEV sintomático + CA al inicio TEV sintomático + Historia de cáncer pero sin CA al inicio TEV sintomático + CA al inicio e historia de cáncer TEV sintomático + Sin historia de cáncer o CA al inicio
10.1016/S2352-3026(14)70018-3 EINSTEN PE/DVT	Martin H Prins Prof	Martin H Prins Prof, Anthonie W A Lensing MD, Tim A Brighton MBBS, Roger M Lyons MD, Jeffrey Rehm MD, Mila Trajanovic MD, Bruce L Davidson MD, Jan Beyer-Westendorf MD, Ákos F Pap MSc, Scott D Berkowitz MD, Alexander T Cohen MD, Michael J Kovacs Prof, Philip S Wells Prof y Paolo Prandoni Prof	n=8281	cancer activo= 655 (8%) inicio estudio= 462 (6%) durante estudio= 193 (2%)  antecedente cancer pero no activo= 469 (6%)	tpv y embolismo pulmonar con cancer activo, durante el estudio, o historia de cancer



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

DOI y NOMBRE	PRIMER AUTOR	REFERENCIA	TAMAÑO DE LA MUESTRA	PACIENTES	CONDICIÓN
				nunca cancer= 7157 (86%)	
10.1056/NEJMoa1711948 HOKUSAI VTE CANCER	Gary E Raskob	Gary E Raskob, Nick van Es, Annelise Segers, Pantep Angchaisuksiri, Doyeun Oh, Zoltan Boda, Roger M Lyons, Karina Meijer, Ivan Gudz, Jeff rey I Weitz, George Zhang, Hans Lanz, Michele F Mercuri, Harry R Büller, for the Hokusai-VTE investigators	n=8292 cancer= 771 (9%)	Edoxaban 378 Cancer inicio estudio 109 Cancer activo post hoc 85 Muertes 39  Warfarina 393 Cancer inicio estudio 99 Cancer activo post hoc 77 Muertes 39	TVP sintomático aguda Embolia pulmonar sintomatica con o sin tvp asociada Antecedente de cancer o cancer activo
10.1200/JCO.2018.78.8034 SELECT-D	Annie M. Young	Annie M. Young, Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, Oliver Chapman, Anand Lokare, Catherine Hill, Danielle Hale, Janet A. Dunn, Gary H. Lyman, Charles Hutchinson, Peter MacCallum, Ajay Kakkar, F.D. Richard Hobbs, Stavros Petrou, Jeremy Dale, Christopher J. Poole, Anthony Maraveyas, and Mark Levine. Journal of Clinical Oncology 2018 36:20, 2017-2023	406	Rivaroxabán (n=203) Dalteparina (n= 203)	Cancer activo solido y hematologico con tromboembolia venosa dx ca 6 meses previos, tto 6 meses previos ca recurrente o metastasico ca sin remision completa



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*  
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

DOI y NOMBRE	PRIMER AUTOR	REFERENCIA	TAMAÑO DE LA MUESTRA	PACIENTES	CONDICIÓN
10.1016/S2352-3026(16)30057-6 HOKUSAI VTE	Gary E. Raskob	Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D., Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D., Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D., for the Hokusai VTE Cancer Investigators. N Engl J Med 2018;378:615-24.	1046	Edoxaban (n=522) Dalteparina (n=524)	Cancer activo dx ultimo 6 meses ca recurrente ca regionalmente avanzado ca metastasico tto cancer ultimos 6 meses



**UNIVERSIDAD CES**

Un compromiso con la excelencia  
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

### Anexo 2b. Intervención, comparador y desenlaces de los estudios

INTERVENCIÓN	DOSIS PROMEDIO INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DOSIS PROMEDIO COMPARADOR	DESENLACE PRIMARIO EFICACIA	DESENLACES SECUNDARIOS EFICACIA	DESENLACE PRIMARIO SEGURIDAD	DESENLACES SECUNDARIOS SEGURIDAD	MEDIANA DE SEGUIMIENTO EN DÍAS
APIXABÁN [Inhibidor factor Xa] n=615	5 mg dos/día [o 2.5 mg dos/día cuando $\geq 2$ de los siguientes criterios : >80 peso <60 creatinina >1.5mg/dL]	Warfarina n=621	Ajustada a INR 2.0 - 3.0	AI o ES	IAM Muerte	Sangrado mayor	N/A	657
DABIGATRÁN [Inhibidor trombina II] n=2553	150 mg dos veces / día	Warfarina n=2554	Ajustada a INR 2.0 - 3.0	TEVR sintomática o muerte relacionada	TVP sintomática TEP sintomático no fatal Muerte por TEP Todas las causas de muerte	Sangrado mayor Sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante Cualquier sangrado	Ninguno	180 días
APIXABÁN [Inhibidor factor Xa] n=2691	10 mg dos veces / día por 7 días seguido de 5 mg dos veces / día	Enoxaparina / Warfarina n=2704	Ajustada a INR 2.0 - 3.0	TEVR sintomática o muerte relacionada	Ninguno	Sangrado mayor	Sangrado no mayor clínicamente significativo	180 días
RIVAROXABÁN (inhibidor factor Xa) n=4150	15 mg 2 veces al día por 3 semanas luego 20 mg vo día	Warfarina n=4131	Ajustada a INR 2.0 - 3.0	Compuesto tromboembolism o venoso recurrente	compuesto beneficio clínico neto mortalidad	Compuesto sangrado clínicamente relevante	ninguno	Null



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

INTERVENCIÓN	DOSIS PROMEDIO INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DOSIS PROMEDIO COMPARADOR	DESENLACE PRIMARIO EFICACIA	DESENLACE S SECUNDARIOS EFICACIA	DESENLACE PRIMARIO SEGURIDAD	DESENLACES SECUNDARIOS SEGURIDAD	MEDIANA DE SEGUIMIENTO EN DÍAS
Edoxaban y placebo (inhibidor factor Xa) n=378	5 Días de HBPM seguido de: 60 Mg vo EDOXABAN o 30 MG VO DIA SI: TFG 30-50 O PESO < 60 KG O USO DE INHIBIDOR POTENTE DE GLICOPROTEINA P o Verapamilo por 3-12 meses	Warfarina y placebo n=393	Ajustada a INR 2.0 - 3.0	Compuesto tromboembolismo o venoso recurrente	compuesto beneficio clínico neto mortalidad	compuesto sangrado clínicamente relevante	ninguno	Null
RIVAROXABÁN (inibidor factor Xa) n=203	15 mg 2 veces al día por 3 semanas luego 20 mg vo para completar 6 meses	Dalteparina n=203	200 UI Kg Día Por 30 Días y Luego 150 UI Kg Dia por 5 meses maximo 18000 unidades	Recurrencia tromboembolia venosa	ninguno	Hemorragia mayor Sagrado clínicamente relevante no mayor	ninguno	180 días
EDOABAN (inibidor factor Xa) n=522	5 Días de HBPM seguido de: 60 Mg vo EDOXABAN	Dalteparina n=524	200 UI Kg Día Por 30 Días y	Compuesto TEP recurrente y hemorragia mayor	ninguno	TEV recurrente Trombosis venosa profunda recurrente	ninguno	180 días



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

INTERVENCIÓN	DOSIS PROMEDIO INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DOSIS PROMEDIO COMPARADOR	DESENLACE PRIMARIO EFICACIA	DESENLACE S SECUNDARIOS EFICACIA	DESENLACE PRIMARIO SEGURIDAD	DESENLACES SECUNDARIOS SEGURIDAD	MEDIANA DE SEGUIMIENTO EN DÍAS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o</li> <li>30 MG VO DIA</li> <li>SI:</li> <li>TFG 30-50</li> <li>o</li> <li>PESO &lt; 60 KG</li> <li>o</li> <li>USO DE</li> <li>INHIBIDOR</li> <li>POTENTE DE</li> <li>GLICOPROTEIN</li> <li>A P</li> <li>por 6 -12 meses</li> </ul>		Luego 150 UI Kg Día por 6 - 12 meses			<ul style="list-style-type: none"> <li>Embolismo pulmonar recurrente</li> <li>Sangrado mayor</li> <li>Sangrado clínicamente relevante no mayor</li> <li>Supervivencia libre de eventos</li> <li>Mortalidad relacionada con TEV</li> <li>Mortalidad por todas las causas</li> </ul>		

## Anexo 2c. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios

RESULTADOS EFICACIA	RESULTADOS SEGURIDAD	OBSERVACIONES	OTRAS MEDICIONES
<p><b><u>Cáncer activo y remoto</u></b> <b>AI o ES</b> APIXABÁN 15 (1.4) WARFARINA 14 (1.2)</p> <p><b>IAM</b> APIXABÁN 12 (1.1) WARFARINA 12 (1.1)</p> <p><b>Muerte por cualquier causa</b> APIXABÁN 54 (4.7) WARFARINA 42 (3.6)</p> <p><b><u>Cáncer activo</u></b> <b>AI o ES</b> APIXABÁN 0 (0) WARFARINA 5 (3.8)</p> <p><b>IAM</b> APIXABÁN 0 (0) WARFARINA 1 (0.8)</p> <p><b>Muerte por cualquier causa</b> APIXABÁN 5 (3.7) WARFARINA 11 (8.1)</p>	<p><b><u>Cáncer activo y remoto</u></b> <b>Sangrado mayor según ISTH</b> APIXABÁN 24(2.4) WARFARINA 32(3.2)</p> <p><b>Sangrado no mayor-clínicamente relevante</b> APIXABÁN 53(5.5) WARFARINA 67(6.9)</p> <p><b>Cualquier sangrado</b> APIXABÁN 204 (26.5) WARFARINA 245 (32.2)</p> <p><b>Sangrado Intracraneal</b> APIXABÁN 0(0) WARFARINA 9(0.9)</p> <p><b><u>Cáncer activo</u></b> <b>Sangrado mayor según ISTH</b> APIXABÁN 1(0.8) WARFARINA 5(4.5)</p> <p><b>Sangrado no mayor-clínicamente relevante</b> APIXABÁN 6(5.2) WARFARINA 10(9.5)</p> <p><b>Cualquier sangrado</b> APIXABÁN 27 (31.4) WARFARINA 30 (34.9)</p> <p><b>Sangrado Intracraneal</b> APIXABÁN 0(0) WARFARINA 2(1.8)</p>	<p>Debido al efecto del grupo con cáncer remoto en la mortalidad por todas las causas, se investigó las causas y se encontró que este grupo se trató de muertes no cardiovasculares.</p> <p>Sugieren que el grupo con cáncer podía tener optimizado su terapia secundaria de prevención cardiovascular debido a un seguimiento más estricto por cardiología.</p> <p>No incluyeron información del estadio, tratamientos y tiempo de evolución del cáncer en los pacientes analizados.</p>	<p><b>Eficacia compuesta</b> (AI, ES, IAM y muerte): Cáncer activo: HR 0.30 IC95% 0.11 - 0.83</p>



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

**Cáncer antes de aleatorización**

**TEVR**

DABIGATRÁN 4 (3.5)

WARFARINA 5 (4.7)

HR: 0.74 (0.20 - 2.7)

**TVP sintomática**

DABIGATRÁN 2 (1.8)

WARFARINA 3 (2.8)

HR: 0.64 (0.11 - 3.8)

**TEP sintomático no fatal**

DABIGATRÁN 2 (1.8)

WARFARINA 1 (0.9)

HR: 1.83 (0.17 - 20)

**Muerte por TEP**

DABIGATRÁN 0 (0)

WARFARINA 1 (0.9)

**Todas las causas de muerte**

DABIGATRÁN 16 (14.0)

WARFARINA 16 (15.0)

HR: 0.93 (0.47- 1.86)

**Cáncer durante el estudio**

**TEVR**

DABIGATRÁN 5 (8.5)

WARFARINA 7 (13)

HR: 0.63 (0.20 - 2.0)

**TVP sintomática**

DABIGATRÁN 5 (8.5)

WARFARINA 7 (13)

HR: 0.63 (0.20 - 2.0)

**TEP sintomático no fatal**

DABIGATRÁN 0 (0)

WARFARINA 0 (0)

**Muerte por TEP**

DABIGATRÁN 0 (0)

**Cáncer antes de aleatorización**

**Sangrado mayor**

DABIGATRÁN 4 (3.8)

WARFARINA 3 (3.0)

HR: 1.23 (0.28 - 5.5)

**Sangrado no mayor clínicamente relevante**

DABIGATRÁN 14 (13)

WARFARINA 9 (9.0)

HR: 1.48 (0.64 - 3.4)

**Cualquier sangrado**

DABIGATRÁN 26 (25)

WARFARINA 16 (16)

HR: 1.57 (0.84 - 2.9)

**Cáncer durante el estudio**

**Sangrado mayor**

DABIGATRÁN 2 (3.7)

WARFARINA 4 (7.7)

HR: 0.43 (0.08 - 2.3)

**Sangrado no mayor clínicamente relevante**

DABIGATRÁN 9 (17)

WARFARINA 11 (21)

HR: 0.65 (0.27 - 1.6)

**Cualquier sangrado**

DABIGATRÁN 13 (24)

WARFARINA 19 (37)

HR: 0.53 (0.29 - 1.1)



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
**Rosario**

WARFARINA 0 (0)

**Todas las causas de muerte**

DABIGATRÁN 10 (16.9)

WARFARINA 7 (12.7)

HR: 1.24 (0.47- 3.26)



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

<p style="text-align: center;"><b><u>CA al inicio</u></b></p> <p><b>TEVR sintomática o muerte relacionada</b> APIXABÁN 3 (3.7) ENOXAPARINA/WARFARINA 5 (6.4) RR 0.56 (0.13 - 2.37)</p> <p><b><u>Historia de cáncer pero sin CA al inicio</u></b></p> <p><b>TEVR sintomática o muerte relacionada</b> APIXABÁN 2 (1.1) ENOXAPARINA/WARFARINA 11 (6.3) RR 0.17 (0.04 - 0.78)</p> <p><b><u>Sin historia de cáncer o CA al inicio</u></b></p> <p><b>TEVR sintomática o muerte relacionada</b> APIXABÁN 54 (2.3) ENOXAPARINA/WARFARINA 55 (2.3) RR 0.99 (0.69 - 1.44)</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>CA al inicio</u></b></p> <p><b>Sangrado mayor</b> APIXABÁN 2 (2.3) ENOXAPARINA/WARFARINA 4 (5.0) RR 0.45 (0.08 - 2.46)</p> <p><b>Sangrado no mayor clínicamente relevante</b> APIXABÁN 11 (12.6) ENOXAPARINA/WARFARINA 18 (22.5) RR 0.57 (0.29 - 1.12)</p> <p><b><u>Historia de cáncer pero sin CA al inicio</u></b></p> <p><b>Sangrado mayor</b> APIXABÁN 1 (0.5) ENOXAPARINA/WARFARINA 5 (2.8) RR 0.20 (0.02 - 1.65)</p> <p><b>Sangrado no mayor clínicamente relevante</b> APIXABÁN 11 (6.0) ENOXAPARINA/WARFARINA 27 (15.1) RR 0.40 (0.20 - 0.78)</p> <p><b><u>Sin historia de cáncer o CA al inicio</u></b></p> <p><b>Sangrado mayor</b> APIXABÁN 12 (0.5) ENOXAPARINA/WARFARINA 40 (1.7) RR 0.30 (0.16 - 0.58)</p> <p><b>Sangrado no mayor clínicamente relevante</b> APIXABÁN 93 (3.9) ENOXAPARINA/WARFARINA 216 (8.9) RR 0.43 (0.34 - 0.55)</p>		<p style="text-align: center;"><b>Interacción</b></p> <p>TEVR o muerte relacionada: p=0.07 Sangrado mayor: p=0.83 Sangrado no mayor clínicamente relevante: p=0.84</p>
--	--	--	--



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

Compuesto Tromboembolia venosa  
recurrente

Rivaroxabán 16 (5%)

Warfarina 20 (7%)

HR= 0,67 IC 95% (0,35 – 1.30) p=0.24

Beneficio clínico neto

Rivaroxabán 25 (7%)

Warfarina 38 (13%)

HR= 0,54 IC 95% (0,33 – 0.90) p=0.018

Mortalidad

Rivaroxabán 58 (16%)

Warfarina 53 (18%)

HR= 0,93 IC 95% (0,64 – 1.35) p=0.70

Hemorragia mayor

Rivaroxabán 8 (2%)

Warfarina 15 (5%)

HR= 0,42 IC 95% (0,18 – 0.99) p=0.047

Hemorragia clínicamente relevante

Rivaroxabán 48 (14%)

Warfarina 49 (16%)

HR= 0,80 IC 95% (0,54 – 1.20) p=0.28

El rivaroxabán de dosis fija no produjo un aumento del sangrado mayor con la disminución del peso corporal en los pacientes con cáncer activo.

El tiempo dedicado al rango terapéutico de INR fue menor para los pacientes con cáncer activo en este estudio (57%) y por debajo del rango terapéutico (20%) lo cual pudo haber favorecido el resultado a favor del uso de rivaroxabán.

No hubo diferencias significativas en el grupo de rivaroxabán en la proporción de pacientes que presentaron un episodio hemorrágico importante con disminución de la función renal (p = 0.92),

El cálculo de los HR para los puntos finales de eficacia y seguridad entre pacientes con cáncer activo por edad, peso corporal, función renal, presencia de metástasis o cáncer recurrente y uso de quimioterapia en ambos grupos de tratamiento fueron similares.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

Tromboembolia recurrente  
Edoxabán 14/378 (4%)  
Warfarina 28/393 (7%)  
HR= 0,53 IC 95% (0,28 – 1.00) p=0.0007

Beneficio clínico neto  
Edoxabán 16/378 (4%)  
Warfarina 22/393 (6%)  
HR= 0,75 IC 95% (0,39 – 1.44)

Mortalidad  
Edoxabán 40/378 (11%)  
Warfarina 40/393 (10%)

Hemorragia clínicamente relevante según  
ISTH  
Edoxabán 44/378 (12%)  
Warfarina 74/393 (19%)  
HR= 0,64 IC 95% (0,45 – 0.92) p=0.017

Hemorragia mayor  
Edoxabán 10/378 (3%)  
Warfarina 13/393 (3%)  
HR= 0,80 IC 95% (0,35 – 1.83)

La diferencia en los resultados del sangrado se debió a eventos hemorrágicos no mayores, el sangrado mayor no se redujo con edoxabán. El número de pacientes que necesitarían recibir edoxabán en lugar de warfarina para prevenir una complicación hemorrágica clínicamente relevante es de 16. Ningún paciente que recibió edoxabán tuvo sangrado intracraneal. La proporción de pacientes con antecedentes de cáncer que presentaron tromboembolismo venoso recurrente en el grupo de warfarina fue del 7%, que es inferior a la incidencia de 10 a 16% informada en ensayos anteriores.

No se describió información sobre el tipo de quimioterapia recibida y como estos podrían influenciar los resultados.

Tromboembolia recurrente en pacientes sin cáncer al ingreso o durante el seguimiento  
Edoxabán 103/3658 (3%)  
Warfarina 99/3629 (3%)  
HR= 1.03 IC 95% (0,78 – 1.36)



**UNIVERSIDAD CES**

*Un compromiso con la excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



**Universidad del  
Rosario**

<p>TEV recurrente</p> <p>Rivaroxabán 8/203</p> <p>Dalteparina 18/203</p> <p>Rivaroxabán 4% IC 95% (2 - 9)</p> <p>Dalteparina 11% IC 95% (7 - 16)</p> <p>HR= 0,43 IC 95% (0,19 - 0,99)</p>	<p>Sangrado Mayor según ISTH</p> <p>Rivaroxabán 6% IC 95% (3 - 11)</p> <p>Dalteparina 4% IC 95% (2 - 8)</p> <p>HR= 1.83 IC 95% (0,68 - 4.96)</p> <p>Sangrado no mayor clínicamente relevante</p> <p>Rivaroxabán 13% IC 95% (9 - 19)</p> <p>Dalteparina 4% IC 95% (2 - 9)</p> <p>HR= 3.76 IC 95% (1.63 - 8.69)</p>	<p>La gran mayoría de sangrados mayores fueron de origen gastrointestinal, los pacientes con cáncer esofágico y gastroesofágico se asociaron con hemorragia mayor asociada con rivaroxabán. No hubo casos de sangrado del SNC. Hubo un aumento relativo de tres veces en CRNMB con rivaroxabán en comparación con dalteparina principalmente sangrado de origen genitourinario.</p> <p>Estos resultados solo reflejan 6 meses de tratamiento y no son generalizables a tratamientos más largos, puesto que no fue posible realizar la segunda etapa del ensayo con lo cual se pretendía extender el tratamiento más allá de este periodo hasta los 12 meses.</p>	<p>Recurrencia del TEV según</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sitio del tumor primario estómago o páncreas vs otros HR= 5.55 IC del 95% (1.97 - 15.66)</li> <li>2. Pulmón, linfoma, ginecológico o vejiga vs otros HR= 2.69 IC del 95% (1.11 - 6.53)</li> <li>3. VTE sintomático vs PE incidental HR= 2,78 IC del 95% (1,20 a 6,41)</li> </ol> <p>Supervivencia</p> <p>Mortalidad= 104/406</p> <p>Dalteparina = 56</p> <p>Rivaroxabán = 48</p> <p>Supervivencia global a los 6 meses</p> <p>Dalteparina = 70% IC 95% (63% a 76%)</p> <p>Supervivencia global a los 6 meses</p> <p>Rivaroxabán = 75% IC 95% (69% a 81%)</p>
--	--	--	---



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



Universidad del  
Rosario

<p>Compuesto TEP recurrente y hemorragia mayor</p> <p>Edoxabán 67/522 (12.8%)  Dalteparina 71/524 (13.5%)  H.R 0.97 IC 95 % (0.70-1.36)  p=0.006 no inferioridad  p=0.87 superioridad</p> <p>Tromboembolismo pulmonar recurrente</p> <p>Edoxabán 41/522 (7.9%)  Dalteparina 59/524 (11.3%)  H.R 0.71 IC 95% (0.48-1.06)  P=0 .09 no inferioridad</p>	<p>Sangrado mayor según ISTH</p> <p>Edoxabán 36/522 (6.9%)  Dalteparina 21/524 (4.0%)  H.R 1.77 IC 95% (1.03-3.04)  P=0.04 no inferioridad</p> <p>Sangrado no mayor clínicamente relevante</p> <p>Edoxabán 76/522 (14.6%)  Dalteparina 58/524 (11.1%)  H.R 1.38 IC 95% (0.98-1.94)</p> <p>Muerte por todas las causas</p> <p>Edoxabán 206/522 (39.5%)  Dalteparina 192/524 (36.6%)  H.R 1.12 IC 95% (0.92-1.37)</p> <p>Tiempo libre supervivencia</p> <p>Edoxabán 287/522 (55.0%)  Dalteparina 296/524 (56.5%)  H.R 0.93 IC 95% (0.77-1.11)</p>	<p>El aumento en el sangrado gastrointestinal mayor se produjo principalmente en pacientes que habían ingresado al ensayo con cáncer gastrointestinal. La tasa del 3.2% de hemorragia mayor a los 6 meses en el grupo de dalteparina en este ensayo es más baja que las tasas informadas anteriormente con dalteparina.</p> <p>Diseño de etiqueta abierta es una debilidad potencial, además el número de eventos de resultado primario fue inferior al esperado, por último la duración media del tratamiento asignado fue más corta con dalteparina que con edoxabán, lo que puede haber influido en la eficacia relativa de los dos tratamientos.</p>	<p>Análisis de sensibilidad de los eventos que ocurrieron durante el tratamiento en la población por protocolo confirmó los resultados del análisis primario por intención a tratar.</p> <p>Eventos cardiovasculares (IM, stroke, evento embólicos sistémicos) Lo refieren en el protocolo No los reportan en el texto ni en el suplemento</p>
--	---	--	--

### ANEXO 3. RECONSTRUCCIÓN DE PRECIOS

Código Único del Medicamento	Nombre	Precio promedio venta en el canal institucional/Unidad	Precio promedio venta en el canal comercial/Unidad	Registro sanitario	Observaciones
20040898-3	Apixabán 2,5 mg	3.046,96	3.677,62	INVIMA 2012M-0013353	Precio promedio de las dos presentaciones tab x20 y x 60
20056956-1	Apixabán 5 mg	2.456,33	3.799,86	INVIMA 2013M-0014147	Precio de la presentación cápsulas por 60 reportado en el 2018
N/A	Apixabán 10 mg	N/A	N/A	N/A	No se encuentra en el listado de precio regulado/referencia a mayo 2019
20015718-2 20015718-3	Dabigatrán etexilato 150 mg	2.973,72	3.530,41	INVIMA 2015M-0011886-R1	Precio promedio de las dos presentaciones tab x30 y x 60
N/A	Edoxabán 60 mg	N/A	N/A	N/A	No se encuentra en el listado de precio regulado/referencia a mayo 2019
20029236-1 20029236-2	Rivaroxabán 15 mg	6.092,33	6.370,83	INVIMA 2012M-0012817	Precio promedio de las dos presentaciones tab x14 y x 28
20029235-1 20029235-2	Rivaroxabán 20 mg	6.263,32	6.182,57	INVIMA 2012M-0012816	Precio promedio de las dos presentaciones tab x14 y x 28
	Warfarina				
	Dalteparina				

Todos los precios se encuentran en pesos colombianos

## ANEXO 4. PROYECCIÓN DE COSTOS ESCENARIO NORMATIVO

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente					Costos nodos			Costos cohortes			
		Precio base tratamiento en COP	Estancia	Exámenes no incluidos en el paquete	Intervenciones no incluidas	Total	Suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales	Costos cohorte nodos iniciales	Excedente
RIVAROXABÁN	VTE VIVE	513.847	260.100	703.367		963.467	1.477.314	55.321.033	1.477.314	2.743.373	582.192.512	40.844.290.369	18.407.971.222
	VTE MUERE	513.847											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	701.900	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	49.887.460				27.032.613.793		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	701.900	4.800.000	1.066.900	11.192.520	17.059.420							
	OTRO SANGRADO MAYOR	701.900	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	701.900	260.100	210.000		470.100	2.690.200				3.313.054.187		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	701.900	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	701.900	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	1.266.060					1.266.060		1.266.060		9.916.429.876		
DALTEPARINA	VTE VIVE	1.986.845	260.100	700.125		960.225	2.947.070	44.925.074	2.947.070	8.339.934	2.613.165.207	59.252.261.591	
	VTE MUERE	1.986.845											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	33.894.940				10.018.208.867		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	*		1.066.900		1.066.900							
	OTRO SANGRADO MAYOR	2.836.752	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	260.100	210.000		470.100	2.690.200				927.655.172		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	2.836.752	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	2.836.752	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	5.392.864					5.392.864		5.392.864		45.693.232.345		

\*No se presentaron sangrados menores de origen genitourinario

†Todos los precios están en pesos colombianos

## ANEXO 5. PROYECCIÓN DE COSTOS ESCENARIOS SENSIBILIZADOS

**Escenario optimista:** No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias esofágicas y gastroesofágicas.

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente					Costos nodos				Costos cohortes		Excedente
		Precio base tratamiento en COP	Estancia	Exámenes no incluidos en el paquete	Intervenciones no incluidas	Total	Suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales	Costos cohorte nodos iniciales	
RIVAROXABÁN	VTE VIVE	513.847	260.100	703.367		963.467	1.477.314	55.321.033	1.477.314	2.743.373	628.644.043	29.934.509.313	29.742.509.280
	VTE MUERE	513.847											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	701.900	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	49.887.460				15.921.529.787		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	701.900	4.800.000	1.066.900	11.192.520	17.059.420							
	OTRO SANGRADO MAYOR	701.900	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	701.900	260.100	210.000		470.100	2.690.200				3.148.106.383		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	701.900	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	701.900	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	1.266.060					1.266.060		1.266.060		10.236.229.100		
DALTEPARINA	VTE VIVE	1.986.845	260.100	700.125		960.225	2.947.070	44.925.074	2.947.070	8.339.934	2.821.662.431	59.677.018.593	
	VTE MUERE	1.986.845											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	33.894.940				10.817.534.043		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	*		1.066.900		1.066.900							
	OTRO SANGRADO MAYOR	2.836.752	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	260.100	210.000		470.100	2.690.200				1.001.670.213		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	2.836.752	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	2.836.752	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	5.392.864					5.392.864		5.392.864		45.036.151.907		

\*No se presentaron sangrados menores de origen genitourinario

Todos los precios están en pesos colombianos

### Escenario optimista: No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias urológicas.

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente				Costos nodos			Costos cohortes			Excedente	
		Precio base tratamiento en COP	Estancia	Exámenes no incluidos en el paquete	Intervenciones no incluidas	Total	Suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad ad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales		Costos cohorte nodos iniciales
RIVAROXABÁN	VTE VIVE	513.847	260.100	703.367		963.467	1.477.314	55.321.033	1.477.314	2.743.373	618.770.052	39.398.309.668	20.188.420.264
	VTE MUERE	513.847											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	701.900	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	49.887.460				26.119.089.005		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	701.900	4.800.000	1.066.900	11.192.520	17.059.420							
	OTRO SANGRADO MAYOR	701.900	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	701.900	260.100	210.000		470.100	2.690.200				2.253.570.681		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	701.900	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	701.900	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	1.266.060					1.266.060			1.266.060		10.406.879.930	
DALTEPARINA	VTE VIVE	1.986.845	260.100	700.125		960.225	2.947.070	44.925.074	2.947.070	8.339.934	2.777.343.126	59.586.729.932	
	VTE MUERE	1.986.845											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	33.894.940				10.647.625.131		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	*		1.066.900		1.066.900							
	OTRO SANGRADO MAYOR	2.836.752	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	260.100	210.000		470.100	2.690.200				985.937.173		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	2.836.752	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	2.836.752	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	5.392.864					5.392.864			5.392.864		45.175.824.503	

\*No se presentaron sangrados menores de origen genitourinario

Todos los precios están en pesos colombianos

**Escenario optimista: No administrar rivaroxabán en pacientes con neoplasias urológica y gastrointestinal.**

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente					Costos nodos				Costos cohortes		Excedente
		Precio base tratamiento o en COP	Estancia	Exámenes no incluidos en el paquete	Intervenciones no incluidas	Total	Suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales	Costos cohorte nodos iniciales	
RIVAROXABAN	VTE VIVE	513.847	260.100	703.367		963.467	1.477.314	55.321.033	1.477.314	2.743.373	671.506.136	27.621.442.912	32.447.510.551
	VTE MUERE	513.847											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	701.900	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	49.887.460				14.172.573.864		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	701.900	4.800.000	1.066.900	11.192.520	17.059.420							
	OTRO SANGRADO MAYOR	701.900	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	701.900	260.100	210.000		470.100	2.690.200				1.987.079.545		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	701.900	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	701.900	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	1.266.060					1.266.060		1.266.060		10.790.283.366		
DALTEPARINA	VTE VIVE	1.986.845	260.100	700.125		960.225	2.947.070	44.925.074	2.947.070	8.339.934	3.014.048.506	60.068.953.463	
	VTE MUERE	1.986.845											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	33.894.940				11.555.093.182		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	*		1.066.900		1.066.900							
	OTRO SANGRADO MAYOR	2.836.752	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	2.836.752	260.100	210.000		470.100	2.690.200				1.069.965.909		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	2.836.752	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	2.836.752	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	5.392.864					5.392.864		5.392.864		44.429.845.866		

\*No se presentaron sangrados menores de origen genitourinario

**Escenario pesimista:** Tomando la proporción de trombosis establecida en Colombia por el estudio de Perilla (15), con una disminución del 10% en el costo de la dalteparina y un aumento del 10 % en el costo del rivaroxabán.

Intervenciones	Desenlaces	Costos por paciente				Costos nodos				Costos cohortes		Excedente	
		Precio base tratamiento en COP	Estancia	Exámenes no incluidos en el paquete	Intervenciones no incluidas	Total	Suma nodos terminales	Suma nodos iniciales seguridad y efectividad	Suma efectividad nodos terminales	Suma efectividad nodos iniciales	Costos cohorte nodos terminales		Costos cohorte nodos iniciales
RIVAROXABÁN	VTE VIVE	565.232	260.100	703.367		963.467	1.528.698	55.499.024	1.528.698	2.921.364	602.442.741	41.856.183.585	12.613.234.015
	VTE MUERE	565.232											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	772.090	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	49.887.460				27.032.613.793		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	772.090	4.800.000	1.066.900	11.192.520	17.059.420							
	OTRO SANGRADO MAYOR	772.090	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	772.090	260.100	210.000		470.100	2.690.200				3.313.054.187		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	772.090	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	772.090	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	1.392.666					1.392.666		1.392.666		10.908.072.864		
DALTEPARINA	VTE VIVE	1.788.160	260.100	658.006		918.106	2.706.266	44.144.983	2.706.266	7.559.843	2.399.644.450	54.469.417.600	
	VTE MUERE	1.788.160											
	SANGRADO MAYOR GASTROINTESTINAL	2.554.515	4.800.000	210.000	11.192.520	16.202.520	33.894.940				10.018.208.867		
	SANGRADO MAYOR GENITO-URINARIO	*		1.066.900		1.066.900							
	OTRO SANGRADO MAYOR	2.554.515	4.800.000	633.000	11.192.520	16.625.520							
	SANGRADO MENOR GASTROINTESTINAL	2.554.515	260.100	210.000		470.100	2.690.200				927.655.172		
	SANGRADO MENOR GENITO-URINARIO	2.554.515	260.100	1.066.900		1.327.000							
	OTRO SANGRADO MENOR	2.554.515	260.100	633.000		893.100							
	SIN EVENTO ADVERSO	\$ 4.853.578					4.853.578		4.853.578		41.123.909.110		

\*No se presentaron sangrados menores de origen genitourinario