

**COSTO-EFECTIVIDAD DE APIXABAN FRENTE A DALTEPARINA PARA
PREVENCIÓN DE TROMBOSIS RECURRENTE EN EL PACIENTE CON
CÁNCER**

**María Paula Reina Guzmán
Rafael Segundo Martínez Celedón
Daniela Trujillo Hincapié**

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

Bogotá, octubre de 2021

**COSTO-EFECTIVIDAD DE APIXABAN FRENTE A DALTEPARINA PARA
PREVENCIÓN DE TROMBOSIS RECURRENTE EN EL PACIENTE CON
CÁNCER**

María Paula Reina Guzmán

mariap.reina@urosario.edu.co

Rafael Segundo Martínez Celedón

Rafael.martinez@urosario.edu.co

Daniela Trujillo Hincapié

Daniela.trujilloh@urosario.edu.co


Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA

anmartinez@ces.edu.co

José Alexander Yate Cruz

doctoryate@hotmail.com

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito para optar al título

de: 

Especialista en Epidemiología

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización Epidemiología

Bogotá. Octubre de 2021

Nota de salvedad

La Universidad Nuestra Señora del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético el mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	5
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.3. PREGUNTA DE EVALUACIÓN	9
2. MARCO TEÓRICO	10
2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER	10
2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CÁNCER	12
2.3. FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER	15
2.4. ESCALAS DE RIESGO	19
2.5. PROFILAXIS PRIMARIA	21
2.6. ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER	26
3. HIPÓTESIS	33
4. OBJETIVOS	34
4.1. OBJETIVO GENERAL	34
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
5. METODOLOGÍA	35
5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO	35
5.2. TIPO DE ESTUDIO	35
5.3. POBLACIÓN	35
5.4. CONTEXTO Y LUGAR	35
5.5. PERSPECTIVA DEL ESTUDIO	36
5.6. COMPARADORES INTERVENCIÓN	36
5.7. COMPARADOR	37
5.8. HORIZONTE TEMPORAL	39
5.9. TASA DE DESCUENTO	39
5.10. DESCRIPCIÓN DE DESENLACES	39
5.10.1. DESENLACE EFICACIA	39
5.10.2. DESENLACE SEGURIDAD	41



5.11.	MEDICIÓN DE EFECTIVIDAD	41
5.12.	MEDICIÓN Y EVALUACIÓN DE DESENLACES BASADOS EN PREFERENCIA	42
5.13.	ESTIMACIÓN DEL USO DE RECURSOS Y COSTOS	44
5.14.	MONEDAS, FECHA DE COSTO Y CONVERSIÓN	47
5.15.	ELECCIÓN DEL MODELO	47
5.16.	SUPUESTOS	47
5.17.	MÉTODO DE ANÁLISIS	49
5.18.	PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS	49
5.19.	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	50
5.19.1.	TABLA DE VARIABLES	50
5.20.	CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	51
5.21.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LITERATURA Y EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN	51
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	53
7.	RESULTADOS	54
8.	DISCUSIÓN	66
9.	CONCLUSIONES	69
10.	BIBLIOGRAFÍA	70

Índice de tablas

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS Y BIOMARCADORES ASOCIADOS AL TEV EN PACIENTES CON CÁNCER.	16
TABLA 2. MODELO PREDICTIVO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA	20
TABLA 3. PRESENTACIONES DE APIXABAN CON REGISTRO INVIMA EN COLOMBIA.....	37
TABLA 4. PRESENTACIONES DE DALTEPARINA CON REGISTRO INVIMA EN COLOMBIA	38
TABLA 5. DESENLACES EFECTIVIDAD.....	44
TABLA 6. ESTIMACIÓN DEL USO DE RECURSOS Y COSTOS.....	44
TABLA 7. TABLA DE VARIABLES.....	50
TABLA 8. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN (32).....	54
TABLA 9. PROBABILIDADES ACUMULADAS.....	58
TABLA 10. INTERVENCIONES.....	58
TABLA 11. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD NO ADMINISTRANDO APIXABAN A PACIENTES CON NEOPLASIAS GENITOURINARIAS	60
TABLA 12. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD NO ADMINISTRANDO APIXABAN A PACIENTES CON NEOPLASIAS GASTROESOFÁGICAS	62
TABLA 13. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD NO ADMINISTRANDO APIXABAN A PACIENTES CON NEOPLASIAS ESOFÁGICAS/GASTROESOFÁGICAS Y UROLÓGICAS	63
TABLA 14. 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 APIXABAN.	65

Índice De Diagramas

FIGURA 1. ÁRBOL DE DECISIÓN	56
-----------------------------------	----

RESUMEN

Introducción: La tasa de incidencia del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer es de 5.8 por 100 años/persona. El pilar del tratamiento son las HBPM las cuales están asociadas a mala adherencia por el tipo de administración. Apixaban es un nuevo anticoagulante oral que ha demostrado no ser inferior en el tratamiento de TEV con respecto a otros anticoagulantes, sin mayor impacto en el sangrado mayor y supervivencia del paciente.

Objetivo: Analizar la Costo-efectividad de apixaban frente a dalteparina para la prevención de trombosis venosa en pacientes con cáncer en Colombia.

Materiales y métodos: Se determinaron desenlaces de eficacia mediante revisión de literatura. La perspectiva del estudio es la del Sistema General de Seguridad Social Integral Colombiano en una cohorte hipotética de 20.000 pacientes con un horizonte temporal a 6 meses. Los costos se recuperaron del manual tarifario SOAT vigente.

Resultados: la cohorte de pacientes con apixaban presentó menos eventos trombóticos (5,6% vs 7,9%), menos sangrado mayor (3,8% vs 4,0%) y más episodios de sangrado menor (9% vs 6%). La diferencia de costos de 6 meses de tratamiento fue de COP 19.184.797.395 a favor de Apixaban.

Conclusiones: El uso de apixaban en pacientes con cáncer para la profilaxis de eventos tromboembólicos demuestra ser costo efectivo comparado con dalteparina; aumentando su seguridad cuando se reservó la dalteparina para los pacientes con cáncer esofágico y gastroesofágico por su mejor perfil de seguridad en esta población.

Palabras clave: Apixaban; dalteparina; cáncer; farmacoeconomía; tromboembolismo.

ABSTRACT

Introduction: The incidence rate of venous thromboembolism in cancer patients is 5.8 per 100 years / person. The mainstay of treatment is LMWH, which is associated with poor adherence due to the type of administration. Apixaban is a new oral anticoagulant which has been shown not to be inferior in the treatment of VTE with respect to other anticoagulants in terms of its effectiveness, with no major impact on major bleeding and patient survival.

Objective: To analyze the cost-effectiveness of apixaban versus dalteparin for the prevention of venous thrombosis in cancer patients in Colombia.

Materials and methods: In this study, efficacy outcomes were determined by literature review and costs were assigned in terms of diagnosis and treatment of efficacy and safety events; the perspective of the study is that of the Colombian General Comprehensive Social Security System in a hypothetical cohort of 20,000 patients with a time horizon of 6 months.

Results: the cohort of patients with apixaban presented fewer thrombotic events (5.6% vs 7.9%), less major bleeding (3.8% vs 4.0%) and more episodes of minor bleeding (9% vs 6%). On the other hand, considering the cost of intervention in a 6-month treatment, it was shown that the use of apixaban was cheaper than that of

dalteparin; with a difference of COP 19,184,797,395 between cohorts according to the Colombian tariff manual.

Conclusions: The use of apixaban in cancer patients for the prophylaxis of thromboembolic events proves to be cost effective compared to dalteparin; increasing its safety when dalteparin was reserved for patients with esophageal and gastroesophageal cancer due to its better safety profile in this population.

Keywords: Apixaban; dalteparin; Cancer; pharmacoeconomics; thromboembolism.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Según la OMS, en Colombia la mortalidad por cáncer es la tercera y la segunda causa en hombres y mujeres respectivamente; a su vez, el tromboembolismo venoso (TEV) es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer(1). Así mismo, los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de hacer tromboembolismo venoso y arterial comparados con personas que no padecen de cáncer. Se dice que cerca de un 20% de los pacientes con cáncer presentan trombosis venosa y se estima que en estos pacientes el riesgo de padecer TEV es de 4 a 7 veces mayor que en la población general con una incidencia anual mundial de 0.1% al 0.27% logrando afectar al 5% de la población a lo largo de su vida, lo que se asocia con mayor mortalidad y morbilidad (2,3).

Alrededor del 15% de los pacientes con cáncer padecen de uno o más episodios de TEV durante el transcurso de su enfermedad, cerca del 10% de los pacientes con complicaciones trombóticas idiopáticas son diagnosticados con cáncer años después de los eventos trombóticos y aproximadamente el 40% de ellos tienen cáncer metastásico en el momento del diagnóstico, por lo tanto, se puede asociar al TEV como una de las primeras manifestaciones de cáncer oculto.

La presencia de cáncer y TEV en un episodio aumenta el riesgo de TEV recurrente y sangrado mayor ya que la base del tratamiento de este es la anticoagulación. Actualmente, las guías internacionales recomiendan a la heparina de bajo peso molecular (HBPM) por un periodo de 3 a 6 meses seguido de los antagonistas de vitamina k para el tratamiento de paciente con TEV asociados a cáncer. El CLOT asoció a la dalteparina con una reducción significativa del 52% en el riesgo de TEV recurrente en el transcurso de 6 meses comparado con la terapia convencional (warfarina) sin diferencias en las tasas de hemorragia mayor y muerte (5).

Se tomaron 253 pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el instituto Nacional de Cancerología de Colombia durante el 2015 y 2016 y se encontró que el 90,9% de los pacientes fueron manejados con HBPM como tratamiento a largo plazo (6).

Por otro lado, en la actualidad se han venido posicionando en el manejo del TEV, los anticoagulantes orales directos (DOACS), probados en 6 estudios para el tratamiento de TEV agudo, hallándose resultados prometedores en cuanto a eficacia, y seguridad comparados con el tratamiento convencional. Entre los estudios se encuentra el ADAM-VTE en el cual se comparó la seguridad y eficacia de apixaban con dalteparina para el tratamiento agudo de TEV asociado a cáncer por un periodo de 6 meses, arrojando como resultado que el TEV sintomático recurrente o muerte ocurrió en 2.3% en el grupo de pacientes manejados con apixaban comparado con un 2.7% en los pacientes en los que se usó dalteparina y

se demostró que el apixaban con una tasa significativamente menor de hemorragia comparado con la terapia convencional (7).

Recientemente NEJM publicó un artículo en el que se evidencia que el uso del apixaban oral en el tratamiento de trombosis venosa asociado a cáncer no es inferior a la dalteparina subcutánea, ni tampoco incrementa el riesgo de sangrado mayor (8). Por lo tanto, El apixaban podría ser una alternativa terapéutica viable que pese a estar disponible en Colombia, no se encuentra disponible en el plan de beneficios del sistema general de salud y tampoco existen registros ni estudios que evalúen la costo- efectividad de este medicamento frente a la terapia convencional.

En consecuencia, siendo la TEV una complicación frecuente en los pacientes con cáncer y considerando que esta patología está incluida en la cuenta de alto costo del Ministerio de Salud de Colombia, la búsqueda del agente anticoagulante que tenga la mejor eficacia, el perfil de seguridad adecuado y los menores costos, es de gran utilidad para este país donde los recursos en salud son limitados.

1.2. Justificación del problema

El TEV y las complicaciones tromboticas asociado a cáncer están relacionadas con mayor morbilidad y mortalidad; a su vez, los pacientes con cáncer y TEV tiene un alto riesgo de TEV recurrente y complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento anticoagulante en comparación con los pacientes sin esta patología. El TEV está

comprendido por la trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) principalmente, con un riesgo de mortalidad y morbilidad, incluso con tratamiento adecuado, generando un consumo significativo de recursos de atención médica en busca de la prevención de las complicaciones. Aunque los diferentes estudios sugieren las HBPM como pilar principal, se debe tener en cuenta que existen muchos factores externos que interrumpen la adherencia al tratamiento como lo es la administración subcutánea, la necesidad de monitoreo frecuente, las múltiples interacciones, obligando a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas más seguras y eficaces, que en este caso son los anticoagulantes orales directos y que podrían disminuir los costos en el manejo de esta entidad (2,3).

Aunque cualquiera de los inhibidores orales del factor Xa se puede elegir para un estudio de TEV relacionado con el cáncer comparándolo con HBPM, el Apixaban tiene ventajas tanto en la dosificación diaria, las múltiples rutas de eliminación, y las tasas bajas de hemorragia mayor demostradas en estudios publicados recientemente; uno de los puntos a favor para el apixaban es que a diferencia del resto de los anticoagulantes orales directos fue aprobado por la FDA para administrarse cuando la aclaramiento de creatinina está entre 5 - 30ml/min y los otros DOACS se encuentran contraindicados, adicionalmente, es importante recalcar que el apixaban no requiere de terapia parenteral previa (4).

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, realizar un estudio que evalúe la costo-efectividad de apixaban frente a dalteparina en Colombia, beneficia a la población

oncológica con dificultades en la adherencia al tratamiento anticoagulante y también servirá para optimizar y potencializar los recursos del sistema de salud actual que van dirigidos al tratamiento del cáncer y sus complicaciones. (4)

1.3. Pregunta de evaluación

¿Cuál es la diferencia en costo-efectividad de apixaban vs dalteparina en la trombosis venosa asociada al paciente con cáncer valorado en el sistema de salud colombiano?

Sistematización de la pregunta de investigación.

P = 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.

I = Apixaban 10 mg VO dos veces al día por 7 días seguidos de 5mg dos veces al día hasta completar 6 meses

C = 200 UI/kg subcutáneo una vez al día por 30 días, seguido de 150UI/kg una vez al día por 5 meses adicionales para completar 6 meses

O = razón costo-efectividad

P = Perspectiva: sistema de salud colombiano

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Epidemiología de los eventos trombóticos en los pacientes con cáncer

El cáncer como ya es bien conocido es un estado procoagulante, por lo que se asocia con mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV) encontrándose la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) como los principales componentes; estos eventos se relacionan con un aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cáncer activo (9). En un estudio realizado por White RH y colegas se observó que el 20% de los pacientes que presentaban casos nuevos de TEV tenían algún tipo de cáncer asociado (10). Adicionalmente aquellos pacientes con cáncer tienen un riesgo de 4 a 7 veces mayor de presentar una TEV que quienes no lo tienen y así mismo, el riesgo varía dependiendo del tipo de cáncer, la localización, el estadio de la enfermedad, el tiempo desde el diagnóstico, el tratamiento recibido y las comorbilidades asociadas (11). El TEV se considera la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer seguidos de la progresión de la neoplasia maligna (12).

En un estudio retrospectivo, se encontró que los pacientes con cáncer tenían un riesgo 3 veces mayor de TEV recurrente que los pacientes que tenían un TEV inicial en ausencia de malignidad. La probabilidad de reingreso por TEV recurrente dentro de los 183 días fue del 22% para los pacientes con cáncer en comparación con el

6,5% para aquellos sin neoplasia maligna (13). La incidencia anual de TEV en la población general es de 1.39 por cada 100 personas-año (14).

Cohen y colaboradores, con una base de datos de pacientes de Reino Unido entre el 2001 y el 2011 evidenciaron que la tasa de incidencia de TEV en los pacientes con cáncer activo fue 54 veces mayor que la informada en la cohorte de pacientes sin cáncer, es decir 58 frente a 1,07 por cada 1000 personas-año respectivamente). Se encontró adicionalmente que los pacientes con cáncer con TEV eran mayores (68,8 años) que los pacientes sin cáncer con TEV (65,5 años). Hubo una mayor incidencia de TEP que de TVP en la población con cáncer en comparación con los pacientes sin neoplasia maligna. Así mismo, la tasa general de incidencia de TEV recurrente fue de 9.6 por 100 persona- año en los primeros seis meses, disminuyendo a 7.9 entre los seis y 12 meses. Adicionalmente la tasa de incidencia global de mortalidad por TEV en pacientes con cáncer fue de 67,7 por 100 persona-año (9).

Dennis En Colombia, en 1996 reportó en un estudio de 740 pacientes, una prevalencia de TEV asociado al cáncer de 11%. Perilla en 2018 en una muestra de 253 pacientes encontró una incidencia acumulada de trombosis de 0,9% y así mismo, hizo una comparación de los hallazgos con incidencias por tipo de tumor reportadas en dos estudios internacionales encontrando incidencias similares. En este estudio el TEV más comúnmente encontrado fue la TVP (53,7%), seguido del

TEP (18,1%), y la incidencia de retrombosis fue del 11,5% de los cuales el 65% de los pacientes que la presentaron se encontraban anticoagulados. (6,15)

2.2. Fisiopatología de la trombosis en el paciente con cáncer

A día de hoy se conoce la incidencia de diferentes factores en la fisiopatología de la trombosis venosa del cáncer que contribuyen a la aparición de desenlaces adversos en pacientes con distintos tipos de neoplasias como se discute a continuación(21). se pueden resumir a grandes rasgos en la triada de virchow así: 1) la postración de los pacientes y la compresión mecánica de tumores sólidos que lleva a hemostasia, 2) lesión endotelial liderada por los factores proinflamatorios asociado a la extravasación de celular que ejercen las células cancerígenas por naturaleza asociado además a las múltiples lesiones vasculares producidas por personal de la salud en el momento de realizar intervenciones ya sea para tratamiento o medición de diferentes variables séricas y 3) hipercoagulabilidad consecuencia de del entrelazado relación entre factores de riesgo clínico, la célula tumoral y el respuesta del anfitrión (22).

Se sabe que el inicio de la coagulación ocurre cuando el factor tisular (F.T.) y el factor VIIa (FVIIA) se unen para activar el factor X (F.X.) a través de la vía extrínseca. El F.T. puede ocurrir en dos formas, una en micropartículas y otra en forma de plaquetas, leucocitos y células endoteliales. El F.T. que expresa micropartículas se ha encontrado que aumenta en pacientes con cáncer y se asocia

con mayor riesgo de trombosis asociada a cáncer (CAT por sus siglas en inglés). Los estudios han sugerido que las células malignas también pueden producir proteasas, que cortan directamente el factor X para activar el factor Xa. Como parte del factor activado por la vía común Xa se combina con el factor V para convertir la protrombina en trombina (23).

Hipótesis sobre la elevación de sustancias procoagulante por parte de las células cancerígenas, El mecanismo más efectivo de estas sustancias procoagulante es la elevación de fibrina a través del factor tisular y sus microvesículas de membrana. El F.T. es el iniciador primario de la cascada de coagulación Y ha sido extensamente correlacionado significativamente con el desarrollo de trombosis venosa en este contexto de pacientes. Otras sustancias protrombóticas elevadas en cáncer y relacionadas a la patogénesis de la trombosis venosa son el aumento del factor de Von willebrand (VBF) el factor ocho además de la reducción de la proteína ese (21).

Inducción de respuesta inflamatoria

El incremento de los niveles de citoquinas pro inflamatorias contribuye a la formación de coágulos de fibrina de manera anormal y elevada. La IL-6 (factor proinflamatorio por excelencia) se evidencia más elevada en los individuos con CA asociado a VTE que en quienes presentan neoplasias sin la incidencia de la comorbilidad, la elevación de IL-6 asociada al factor de necrosis tumoral tipo alfa

(TNF-A) simulan la acción procoagulante del TF y el factor de VBF por parte de células endoteliales.

La respuesta inflamatoria a situaciones de malignidad o a la quimioterapia puede resultar en la formación de redes extracelulares dependientes de neutrófilos (NETS), fueron originalmente descritas como partes de la respuesta en el sistema inmune innato sin embargo se ha descrito la expresión de los mismos en pacientes con trombosis venosa profunda sumando además las que células cancerígenas secretan el factor estimulante de colonias monocítica (GM-CSF) potenciando la acción de la formación de (NETS) (21).

Existen diferentes biomarcadores celulares tanto específicos como inespecíficos que se expresan de manera inherente a procesos inflamatorios y el cáncer es una excepción a la regla. Diferentes estudios in vitro proporcionan información que estos factores han sido usado incluso como biomarcadores al encontrar asociación en su elevación a mediano y largo plazo en pacientes que desarrollan neoplasias. Trabajos previos como el “estudio de cáncer y trombosis de vena” (CATS por sus siglas en inglés).

El cáncer como proceso inflamatorio induce en monocitos y células endoteliales la expresión del factor tisular a partir de la proteína C reactiva (PCR). La PCR también puede promover la producción de P-selectina celular, que media la interacción célula-célula (25). Las micropartículas que son pequeñas vesículas de membrana

celular producida por células cancerígenas también pueden expresar el ligando de glicoproteína P-selectina 1 (PSGL-1) que les permite unirse a la P-selectina en la superficie de células endoteliales, esto luego propaga aún más la formación de trombosis (26).

Es bien conocida la prevalencia de trombocitosis asociada a neoplasias (27), Las plaquetas usan la glucoproteína Ib y IIb / IIIa para la unión y la adhesión, y las células tumorales también pueden expresar estos ligandos y usarlos para iniciar la coagulación. También se sabe que las células malignas inhiben las vías fibrinolíticas. El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), un inhibidor de la serina proteasa que funciona como el inhibidor del tejido el activador de plasminógeno y la uroquinasa (es decir, fibrinólisis), se ha detectado en células neoplásicas (28).

2.3. Factores de riesgo de trombosis asociada a cáncer

Diferentes son las consideraciones que se deben tener en cuenta para hablar de los factores de riesgo relacionados con TEV en pacientes con Cáncer, aquellos asociados a las características del paciente, los directamente relacionados con el tipo de cáncer y los respectivos al tratamiento.

Tabla 1. Factores de riesgo clínicos y biomarcadores asociados al TEV en pacientes con cáncer.

Factores relacionados con el cáncer

Sitio primario del cáncer: cerebro, páncreas, riñones, estomago, pulmones, neoplasias ginecológicas, linfoma, mieloma
Estadio Avanzado del cáncer
Periodo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer
Histología del tumor

Factores relacionados con el tratamiento

Cirugía mayor
Hospitalización
Terapias dirigidas al cáncer
 Quimioterapia
 Terapia hormonal
 Agentes antiangiogénicos, talidomida, lenalidomida, bevacizumab
Agentes estimulantes de eritropoyesis
Transfusiones
Catéteres venosos centrales

Factores relacionados con el paciente

Mayor edad
Sexo femenino
Raza
 Mayor en africanos
 Menor en asiáticos e isleños
Comorbilidades, infecciones, enfermedad renal, enfermedad pulmonar, obesidad, tromboembolismo venoso
Mutaciones protrombóticas heredadas, Factor V de Leiden, protrombina
Mutaciones genéticas
Historia previa de TEV
Estado funcional

Biomarcadores

Hemograma
 Recuento de plaquetas > 350.000/ μ L
 Recuento de leucocitos > 11.000/ μ L
Factor tisular
 Alto grado de expresión en células tumorales
Dimero D
P selectina
Proteína C reactiva

Fuente: Tomado y adaptado de Khorana A, Connolly G, Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient with Cancer. Int. J. Clin. **Oncol.** August 21, 2009

En un estudio retrospectivo realizado en 133 hospitales de Estados Unidos entre 1995 y 2013 con una población de un millón 1.015.598 pacientes con cáncer, el 3.4% fue diagnosticado con trombosis venosa profunda y el 1.1% con embolia pulmonar; encontrándose una tasa global de tromboembolismo venoso de 4.1%. Dentro de los hallazgos más significativos del estudio se encontró la edad, donde el 43,5 % de los pacientes con cáncer y TEV tenían más de 65 años; La raza negra tenía una tasa de TEV del 5,1%, se asoció más al sexo femenino y a aquellos pacientes que recibieron quimioterapia (16).

Se realizaron diferentes modelos de regresión logística como por ejemplo el desarrollado por Kröger y colaboradores donde se evidencio que factores tales como TVP previa o familiar, fiebre, quimioterapia citotóxica y tratamiento intrahospitalario tuvieron asociación estadísticamente significativa con el desenlace de trombosis asociada a procesos neoplásicos. Se ha evidenciado además que ciertos antineoplásicos como antraciclinas, fármacos a base de platino y análogos de mostaza nitrogenada también tuvieron mayor asociación (17). Dentro de los hallazgos histológicos encontrar adenocarcinoma mucinoso se relaciona con mayor riesgo de presentar un evento embólico. (18,19). Así mismo, la tasa de crecimiento, mayor propagación del cáncer y/o metástasis en el momento del diagnóstico y la mayor tasa de mortalidad durante el primer año de seguimiento están relacionados con mayor incidencia de TEV (20).

Considerando que en el tratamiento de cáncer en ocasiones se incluyen procedimientos quirúrgicos se observa una incidencia de tromboembolismo postoperatorio de 2 a 4 veces mayor en pacientes con neurocirugía en comparación con aquellos pacientes que no se les realizaba ningún procedimiento. Aquellos pacientes sometidos a biopsia cerebral o neurocirugía mayor, tenían 70% más de posibilidades de desarrollar tromboembolismo venoso en 3 meses. Sin embargo, en pacientes con cáncer de colon, mama y ovario no se encontró un aumento en la incidencia de tromboembolismo sino por el contrario aquellos con cirugía por cáncer de ovario el riesgo disminuyó un 30%, en pacientes con cirugía en mama la disminución del riesgo fue del 40% y los pacientes con cirugía por cáncer colorrectal presentaron 60% menos riesgo comparado con aquellos que no se realizaron ninguna cirugía (20).

También se observó que el riesgo de desarrollar TEV es mayor cada vez que aumentan las comorbilidades asociadas a neoplasias malignas. Así mismo, el TEV se asocia a las propiedades protrombóticas del cáncer comparado con las defensas del huésped. Hasta el momento el mayor número de comorbilidad podría ser el factor de riesgo más fuerte para presentar TEV asociado a cáncer (20).

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con quimioterapia y medicamentos como la talidomida se asocian con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente cuando se combinan con dosis altas de dexametasona con quimioterapia. Medicamentos antiangiogénicos usados en la

prevención o como tratamiento para el cáncer también son asociados con mayor riesgo de trombosis no sólo venosa sino también arterial y así mismo, con mayor riesgo de sangrado (17).

Para la profilaxis y la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer se ha estudiado el estudio de múltiples anticoagulantes inicialmente se compraron las heparinas de bajo peso molecular con la warfarina encontrando mejoría o disminución de la mortalidad con el uso de las heparinas en comparación con la warfarina. Otros estudios han estudiado la evidencia de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular; Lee y colegas realizaron un estudio con el uso de dalteparina 150 a 200 unidades/kg/día durante 6 meses en el que encontraron que mejoró la sobrevida en aquellos pacientes que no tenían cáncer metastásico sin embargo fue un estudio pequeño por lo que no es claro si el hallazgo fue significativo (17).

2.4. Escalas de riesgo

Previo a determinar las escalas de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa en pacientes con neoplasias es importante conocer los factores de riesgo que condicionan la aparición de esta comorbilidad y además condicionan a la prevención primaria de la misma.

El primer modelo desarrollado por Khorana et al., determina a través de variables de laboratorio, incluyendo el sitio primario de aparición de la neoplasia (estratificado como muy alto, Alto y bajo riesgo), índice de masa corporal (IMC), nivel de plaquetas, nivel de leucocitos y valores de hemoglobina, son predictores de trombosis venosa en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia (29).

Este Score de Khorana se clasifica en: bajo con 0 puntos, intermedio 1-2 puntos, alto \geq a 3 puntos.

En la validación original del modelo, el riesgo la puntuación tuvo un buen valor predictivo negativo (VPN) del 98.5% en pacientes con bajo riesgo, pero un valor predictivo positivo relativamente bajo (VPP) del 7,1% en pacientes con alto riesgo (24).

Tabla 2. Modelo predictivo para tromboembolismo venoso asociado a quimioterapia

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

Fuente: (4).

2.5. Profilaxis primaria

La relación entre enfermedad tromboembólica venosa y cáncer se ha conocido durante años, siendo esta una complicación grave del cáncer; viéndose asociada a una mortalidad y morbilidad significativa. El paciente oncológico se encuentra en un estado hipercoagulable por diferentes interacciones entre las células cancerosas y el sistema hemostático, (30) y, en consecuencia, los eventos tromboembólicos venosos ocurren en su mayoría en un ambiente extrahospitalario; y entre los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta complicación se encuentran los pacientes en tratamiento con quimioterapia sistémica (31).

La identificación de pacientes oncológicos que se pueden beneficiar de trombo profilaxis primaria en ámbitos extra hospitalario se ha convertido en un reto, sin embargo, como se planteó anteriormente en el 2008 Khorana expuso un modelo de predicción de riesgo de ETV sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con una modificación a este score en el 2012 para adicionar variables y así mejorar la capacidad de predicción (32).

Durante la última década se han publicado 4 estudios que demuestran indiscutiblemente el beneficio de tromboprofilaxis con HBPM y ultra bajo peso molecular en pacientes que reciben quimioterapia ambulatoria (31) en los cuales cabe destacar en el 2009, Agnelli et al, el estudio PROTECT, publicado en la revista Lancet Oncology, en el cual se evaluó la eficacia de la tromboprofilaxis en

pacientes con tumores sólidos o localmente avanzados que recibían quimioterapia en ámbito extra hospitalario. Se incluyeron 1150 pacientes con diferentes tipos de tumor, con riesgos heterogéneos de trombosis, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir Nadroparina (dosis 3.800 UI/24h) vs placebo con una duración de trombo profilaxis de 4 meses; evidenciándose una reducción significativa de la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales o venosos del 2% en comparación de 3.9% por el grupo placebo ($p=0,02$) además no se demostró un aumento significativo en la tasa de hemorragia mayor (Nadroparina 0,7% contra 0% con placebo $p=0.18$) (32).

En el 2011, el estudio FRAGEM-UK, contrario al anterior sólo incluyó pacientes con cáncer de páncreas catalogado en la escala de riesgo como alto riesgo para trombosis, se incluyeron 123 pacientes en el cual se comparó la tromboprofilaxis con Dalteparina (200 UI/24 H por 4 semanas , seguida de 150 UI/kg/24 h por 8 semanas) y quimioterapia para un total de 12 semanas y únicamente quimioterapia, en el cual se evidenció que la tromboprofilaxis es eficaz, con una reducción en la incidencia de eventos trombóticos del 23% con quimioterapia vs 3,5 % quimioterapia más HBPM ($P=0.002$) (31).

Febrero de 2012, Agnelli et al, el estudio SAVE ONCO, publicado en NEJM, uno de los estudios más importantes en tromboprofilaxis en pacientes con cáncer, por el tamaño de muestra usada; se incluyeron 3212 pacientes con tumor sólido avanzado o localmente avanzado (pulmón, colon, estómago, páncreas, ovario, riñón, entre

otros), considerada de riesgo alto de trombosis, esta muestra fue asignada aleatoriamente a recibir quimioterapia + placebo vs quimioterapia + semuloparina (dosis de 20 mg /24 h) hasta cambios de línea de QT, con una duración de tratamiento de 3 meses; evidenciándose una incidencia de evento tromboembólico de 3,4 vs 1,2 ($p = <0.001$) respectivamente y no se encontró evidencia en la incidencia de sangrados mayores.

Por último, en el 2015, estudio CONKO-004 publicado en la revista Journal of Clinical Oncology, en este estudio se incluyeron 312 pacientes diagnosticado con cáncer de páncreas con riesgo de trombosis alto, fueron asignados aleatoriamente a recibir quimioterapia vs quimioterapia más Enoxaparina (dosis 1 mg /kg/24 h por 3 meses seguido de 40 mg /kg/24 h por 3 meses) con duración hasta progresión de su enfermedad; la incidencia de ETV de 15,1% en pacientes que solo recibieron quimioterapia vs 6,4% en pacientes que recibieron la Enoxaparina ($p=0,01$), no se encontró diferencias significativas en la incidencia de sangrados mayores (8,3% Enoxaparina vs 6,9%).

Posterior a la publicación de estos estudios, se realizaron metaanálisis para evaluar la tromboprolifaxis de manera ambulatoria, encontrándose en el meta análisis publicado en el 2015 (colaboración Cochrane), 21 ensayos clínicos aleatorizados en el cual se tomó como muestra a 9861 pacientes, comparando el uso de HBPM vs el no uso, demostrando una disminución en la incidencia de enfermedad

tromboembólica venosa sintomática, (RR: 0,53; IC 95%) sin cambios significativos en la incidencia de sangrados mayores.

No obstante, las guías recomiendan indicaciones específicas y conservadoras para el uso de HBPM como tromboprofilaxis en pacientes con cáncer indicando primordialmente a paciente con cáncer avanzado , y todo esto por la heterogeneidad de los pacientes estudiados en cuanto a tumor, estadio y quimioterapia que recibe; por lo tanto, se deja a criterio clínico individualizar a los pacientes con mayor riesgo de ETV y que se beneficien de tromboprofilaxis.

Por otra parte, el uso de anticoagulantes orales directos como tromboprofilaxis para artroplastia de rodilla y cadera están aprobados, ya que según los estudios ADVANCE en el cual se comparaba Apixaban vs Enoxaparina; aunque los resultados de los diferentes estudios ADVANCE discrepo según la dosis de Enoxaparina usada; sin embargo, su uso en la práctica clínica concluyó que el Apixaban en comparación con la Enoxaparina es un medicamento eficaz para reducir el riesgo de TEV sin diferencias significativas en la presentación de sangrado (33).

Concomitante, los anticoagulantes orales directos han venido creciendo y posicionando su uso en la práctica clínica debido a demostrar diferentes ventajas tanto en la poca interacción medicamentosa, nula necesidad de monitorización, vía de administración, la conveniencia y el costo; por lo tanto se toma como evidencia

el estudio AVERT, siendo el único estudio de ensayo clínico aleatorizado fase III, que alcanzó el objetivo primario; se incluyeron 574 pacientes con cáncer ambulatorios con riesgo intermedio a alto de tromboembolismo venoso (puntuación de Khorana, ≥ 2). Aleatoriamente; recibieron Apixabán 2,5 mg dos veces al día vs placebo, con una duración de 6 meses. El objetivo primario de eficacia fue el primer episodio de tromboembolismo venoso mayor documentado objetivamente en los siguientes 180 días tras la aleatorización y el de seguridad fueron los sangrados mayores definidos por la clasificación de la ISTH. Cabe mencionar que no se realizó ningún estudio ecográfico de screening durante el estudio. Los tumores más frecuentes incluidos fueron: cáncer ginecológico (148 pacientes), linfoma (145 pacientes) y cáncer de páncreas (78 pacientes). Estas neoplasias no coinciden ni con los tumores más frecuentes vistos en práctica clínica (colon, pulmón) ni con los tumores más trombogénicos excepto el cáncer de páncreas (pulmón, estómago). Se debe destacar que el 4,2% de los pacientes incluidos en el ensayo presentaban tumores cerebrales. En cuanto a la estratificación del riesgo el 68,5% de los pacientes presentaban riesgo intermedio (score de Khorana 2 puntos) y el 30,6% alto riesgo.

Se evidencia una reducción de eventos de tromboembolismo venosos de 4,2% en pacientes tratados con Apixaban vs 10,2 % en los pacientes que no recibieron (HR 0,41, IC95% 0,26-0,65; $p < 0,001$). Sin embargo, la hemorragia mayor fue más alta con Apixaban en comparación con placebo, 3,5% versus 1,8% respectivamente (HR 2,0, IC95% 1,01-3,95; $p = 0,046$). No obstante, no hubo diferencias significativas en

los sangrados mayores, 2,1% con Apixaban versus 1,1% con placebo (HR 1,89, IC95% 0,39-9,24) durante el periodo del tratamiento; por lo tanto, se concluye que la diferencia de sangrado es considerablemente baja.

Finalmente, se logra demostrar una viabilidad en el uso de tromboprofilaxis con anticoagulantes orales en paciente oncológico manejados ambulatoriamente por su eficacia y seguridad, sin embargo es necesario recalcar que esta tromboprofilaxis de uso habitual se debe considerar en pacientes con alto riesgo de enfermedad trombótica venosa y bajo riesgo de sangrado, estratificando muy bien el riesgo de trombosis; y que esta profilaxis no tiene un impacto en la supervivencia de los pacientes oncológico, por lo cual se debe optimizar las relaciones riesgo-beneficio e individualizar las decisiones con respecto a la tromboprofilaxis para pacientes con cáncer(34, 35, 36).

2.6. Anticoagulación en pacientes con cáncer

Los anticoagulantes son el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer; y como pilar fundamental de este tratamiento están las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (37).

La Dalteparina ha sido el estándar de atención para el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer; múltiples estudios han demostrado que la HBPM reducen la tasa de recurrencia del tromboembolismo venoso en comparación con la warfarina(38)

entre los cuales está el estudio CLOT de lee et en el 2003, donde fueron asignados aleatoriamente 672 pacientes oncológico y tromboembolismo venoso agudo para recibir Dalteparina a una dosis de 200 UI/kg por vía subcutánea una vez al día durante cinco a siete días y warfarina durante seis meses vs dalteparina sola durante seis meses 200 UI/kg, una vez al día durante un mes, seguido de una dosis diaria de aproximadamente 150 UI por kilogramo durante cinco meses; evidenciando que durante ese periodo, la Dalteparina fue más efectiva que el uso de Warfarina reduciendo el riesgo de tromboembolismo venoso en un 9% vs 17%, sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor (6% vs 4%), y la tasa de mortalidad fue comparable en ambos casos (39).

En el estudio CATCH de lee et en el 2015; fueron incluidos 900 pacientes con cáncer activo y tromboembolismo venoso en el que recibieron Tinzaparina (175 UI / kg) una vez al día durante 6 meses vs terapia convencional con Tinzaparina (175 UI / kg) una vez al día durante 5 a 10 días seguido de Warfarina durante 6 meses; evidenciando (incidencia acumulada de 6 meses, 7.2% para Tinzaparina vs 10.5% para Warfarina; razón de riesgo [HR], 0.65 [IC 95%, 0.41- 1.03]; P = .07); por lo tanto aunque sí mostró una reducción, esta no fue representativa, y no hubo diferencia en el sangrado mayor (40).

Actualmente, Las heparinas de bajo peso molecular son la guía estándar para el tratamiento de pacientes oncológicos con tromboembolismo venoso, tanto así que son recomendadas y respaldadas por diferentes guías en el mundo como American

Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (41). No obstante, las limitaciones en el uso en pacientes con insuficiencia renal, la vía de administración, puede ser un problema para los pacientes a tal punto de demostrar mala adherencia al tratamiento. Por otro lado, la Warfarina ha sido el anticoagulante oral más usado en los últimos 25 años (42), sin embargo su inicio de acción lenta, sus múltiples interacciones con alimentos y medicamentos, monitoreo frecuente han hecho que este se convierta en una incomodidad para los pacientes; por lo cual la búsqueda continua del anticoagulante ideal ha llevado al surgimiento de los anticoagulantes orales directos; que en la actualidad han sido avalados como profilaxis para diferentes procedimientos quirúrgicos ortopédicos, fibrilación auricular, entre otros.

Entre las ventajas de los anticoagulantes orales se encuentra inicio rápido de acción, sin necesidad de monitorización frecuente, efecto predecible, menos interacciones con medicamentos; sin embargo, el efecto adverso principal continúa siendo el sangrado, adicionalmente no se cuenta con antídoto y no hay una prueba que permita medir el efecto anticoagulante.

Entre los estudios más conocidos sobre los anticoagulantes orales directos encontramos; el estudio RECOVER I Y II publicado por Schulman, en el cual se comparó Dabigatrán vs warfarina, usando como muestra a los pacientes oncológicos diagnosticados antes de la aleatorización, en los cuales se presentó

TEV recurrente en 3,5% vs 4,7% y hemorragia mayor ocurrió 3,8% vs 3% respectivamente; por otro lado en los pacientes oncológicos diagnosticados durante el estudio se presentó TEV recurrente en 8,5% vs 13% respectivamente, por lo cual se concluye que Dabigatrán tiene un efecto similar sobre la recurrencia de TEV y un menor riesgo de hemorragia en comparación con la warfarina para el tratamiento de TEV agudo (43).

Así mismo, el estudio EINSTEIN PE Y EINSTEIN DVT publicado por Prins en el 2014; en el que se tomó aleatoriamente pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar donde recibieron Rivaroxaban (15 mg dos veces al día durante 21 días, seguido de 20 mg una vez al día) o la terapia estándar (enoxaparina 1 · 0 mg / kg dos veces al día y Warfarina) durante 3,6 y 12 meses; se demostró que el rivaroxaban tuvo una eficacia similar para prevenir la recurrencia del tromboembolismo venosos (2,1% vs 3%; $p < 0.001$) y redujo el número de sangrados mayores en comparación con el tratamiento convencional (42,44).

Posteriormente, en el 2017 un el estudio de HOKUSAI VTE publicado por Raskob et al. En este ensayo abierto de no inferioridad se asignó aleatoriamente a paciente oncológicos con tromboembolismo venosos sintomático a recibir recibir heparina de bajo peso molecular durante al menos 5 días seguido de Edoxaban oral a una dosis de 60 mg una vez al día vs Dalteparina subcutánea a una dosis de 200 UI por kilogramo de peso corporal una vez al día durante 1 mes seguido de Dalteparina a una dosis de 150 UI por kilogramo una vez al día; con una duración de 6 a 12 meses;

Se produjo tromboembolismo venoso recurrente en 7,9% en el grupo de edoxabán y 11,3% en el grupo de Dalteparina (IC del 95%, -7,0 a 0,2). Se produjo una hemorragia importante en 6,9% en el grupo de Edoxabán y 4,0% respectivamente; concluyendo que el Edoxaban oral no es inferior a la Dalteparina subcutánea (45).

Además, en el 2015 se publicó el estudio AMPLIFY por Agnelli et al; un estudio aleatorizado en el que participaron 5395 pacientes con tromboembolismo venoso, se comparó Apixaban (dosis de 10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día durante 6 meses) vs terapia convencional (Enoxaparina subcutánea, seguida de Warfarina); el 2,3% en el grupo de Apixabán vs 2,7% en el grupo de terapia convencional (riesgo relativo, 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95% , 0.60 a 1.18; Apixaban no fue inferior a la terapia convencional ($P < 0.001$) para los límites superiores predefinidos de los intervalos de confianza del 95% tanto para el riesgo relativo (< 1.80) como para la diferencia de riesgo (< 3.5 puntos porcentuales). Se produjo una hemorragia importante en el 0,6% de los pacientes que recibieron Apixaban y en el 1,8% de los que recibieron terapia convencional (riesgo relativo, 0,31; IC del 95%, 0,17 a 0,55; $P < 0,001$ para la superioridad). El resultado compuesto de hemorragia mayor y hemorragia no clínicamente relevante ocurrió en el 4,3% de los pacientes en el grupo de Apixaban, en comparación con el 9,7% de los del grupo de terapia convencional (riesgo relativo, 0,44; IC del 95%, 0,36 a 0,55; $P < 0,001$). Las tasas de otros eventos adversos fueron similares en los dos grupos; por lo cual se concluye que Apixaban no es inferior a la terapia convencional para el tratamiento de tromboembolismo venoso agudo (32, 46).

Asimismo, en el 2017 se publicó el estudio ADAM VTE por McBane II, en el cual se buscaba demostrar que el Apixaban se asocia a una menor tasa de sangrado mayor en comparación con la Dalterapina en el tratamiento de pacientes oncológico con TEV agudo; se asignaron aleatoriamente los pacientes que recibieron Apixaban(10 mg/12h por 7 días seguidos de 5 mg dos veces al día) vs Dalteaprina (200 UI/día por 30 días seguido de 150UI una vez al día) por una duración de 6 meses de tratamiento; en cuanto a eficacia, TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV ocurrió en el 2,3% en el grupo de Apixaban vs 2.7% terapia convencional, la hemorragia mayor fue significativamente más bajo en pacientes que recibieron Apixaban (32).

Adicionalmente; se publicó este año 2020 por Agnelli et al; el estudio CARAVAGGIO, aleatorizado de no inferioridad, donde se le asignó a pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda aguda sintomática o embolia pulmonar recibir Apixaban (10mg/12horas por los primeros 7 días, seguido de 5 mg/12 horas) o Dalteparina subcutánea (200 UI /kg/día por un mes, seguido de 150 UI por kilogramo una vez al día) por un tiempo de 6 meses, Se produjo tromboembolismo venoso recurrente 5,6% en el grupo de Apixaban y 7,9% en el grupo de Dalteparina (cociente de riesgos, 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,37 a 1,07; P <0.001 para no inferioridad). Se produjo una hemorragia grave 3,8% en el grupo de apixaban vs 4,0% en el grupo de Dalteparina (cociente de riesgos, 0,82; IC del 95%, 0,40 a 1,69; P = 0,60); por lo tanto, se puede concluir que el Apixaban oral no es

inferior a la Dalteparina subcutánea para el tratamiento de tromboembolismo venosos en paciente oncológico (33,47,48).

Por último, debido a los estudios anteriormente nombrados en el que se evidencia que los anticoagulantes orales no son inferiores a las HBPM en cuanto a recurrencia de tromboembolismo venoso, sangrado, sin diferencias significativas en la supervivencia(48) muchas instituciones toman decisiones ambivalentes en cuanto al uso de estos nuevos anticoagulantes, dejando a discreción individual el uso de estos anticoagulantes orales; en el análisis de costo efectividad de anticoagulantes orales versus Dalteparina publicado en el 2019 por Ang L; se considera un ahorro de costos sin diferencias clínicamente significativas (2), sin embargo; se debe tener en cuenta que el tratamiento de TEV en pacientes con cáncer activo es problemático y equilibrar el riesgo de recurrencia de TEV y complicaciones hemorrágicas puede ser un desafío (41).

3. HIPÓTESIS

El tratamiento con apixaban en la población colombiana puede reducir los costos derivados del tratamiento, complicaciones de la atención médica y mejorar la adherencia en pacientes con trombosis asociado a cáncer y así mismo, en pacientes con riesgo sangrado mayor mejorando el rendimiento y disminuyendo los costos asociados con el tratamiento.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Analizar la Costo-efectividad de apixaban frente a dalteparina para la prevención de trombosis venosa en pacientes con cáncer en Colombia

4.2. Objetivos específicos

- Estimar desde la perspectiva del sistema de salud colombiano la costo-efectividad de apixaban frente a dalteparina para la prevención de trombosis recurrente en pacientes con cáncer.
- Evaluar los diferentes costos asociados a la recurrencia de eventos tromboembólicos y sangrado en pacientes oncológicos que se encuentren en el manejo anticoagulante con apixaban o dalteparina.
- Evaluar la costo-efectividad de apixaban frente a dalteparina en pacientes oncológicos que han presentado un evento TEV.

5. METODOLOGÍA

5.1. Enfoque metodológico

El presente estudio tiene un enfoque de tipo cuantitativo utilizando herramientas estadísticas para determinar los costos de los desenlaces de seguridad y eficacia de Apixaban frente a dalteparina. El estudio de evaluaciones económicas se basa en una revisión de la literatura de donde se extraen las probabilidades que se transfieren a la estrategia de decisión.

5.2. Tipo de estudio

Estudio de evaluación económica de costo-efectividad.

5.3. Población

Personas mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer que tengan síntomas o hallazgo incidental de trombosis venosa profunda proximal o tromboembolismo pulmonar.

5.4. Contexto y lugar

Pacientes con TEV sintomático o incidental confirmado imagenologicamente; con cáncer diagnosticado en los últimos 6 meses que se encuentren en manejo y

pacientes con antecedente de cáncer diagnosticado no mayor a 2 años de la inclusión en este estudio, en ámbito intrahospitalario o ambulatorio.

5.5. Perspectiva del estudio

Esta evaluación económica tiene en cuenta los criterios del SGSS en Colombia y la aprobación de uso de las intervenciones contempladas en este estudio; por lo cual los costos se relacionan en pesos colombianos e incluyen las intervenciones y decisiones de los planes de salud de sistema colombiano.

5.6. Comparadores intervención

El Apixaban es un inhibidor reversible del factor Xa, el cual no requiere de antitrombina III para su efecto antitrombotico; usado para tratar y prevenir la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Tiene un amplio uso en patologías procoagulantes, profilaxis en pacientes con postración o cirugía electiva, cáncer, hemodiálisis, así como en aquellos con fibrilación auricular.

La dosis contemplada en el estudio fue apixaban administración vía oral a una dosis de 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días y posterior 5 mg dos veces al día.

Precio:

ELIQUIS - Apixaban 2,5mg/1U o 5mg/1U - Sólido - Oral x 10 – PFIZER 2.528

Tabla 3. Presentaciones de apixaban con registro INVIMA en Colombia

Expediente sanitario	Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registro	Fecha de vencimiento
20139305	APIXABAN	KEIXA 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2020M-0019559	vigente	2025/02/25
20128791	APIXABAN	KEIXA 5MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2020M-0019558	vigente	2025/02/25
20056956	APIXABAN	ELIQUIS 5MG	INVIMA 2013M-0014147	vigente	2024/07/12
20040898	APIXABAN	ELIQUIS 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2018 M-0013353	vigente	2023/10/18

FUENTE: Invima

5.7. Comparador

La dalteparina es una heparina de bajo peso molecular, su mecanismo de acción antitrombotico lo realiza al inhibidor el factor Xa y en comparación con la HNF tiene menor actividad en la trombina por lo que disminuyen de hemorragias, por lo que actualmente es uno de los medicamentos más usados en la profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y TEP. Desafortunadamente las HBPM tienen mala absorción oral, por lo que la vía de administración es subcutánea.

La dosis contemplada en el estudio fue Dalteparina administración vía subcutánea una dosis de 200 UI por kg de peso corporal una vez al día durante el primer mes, después 150 UI por kg al día. dosis máxima diaria de 18000 UI.

Precios:

- FRAGMIN - Dalteparina De Sodio 5000UI/0,2ml (25000UI/1ml) - Líquido/Sólido - Inyectable x 1 – PFIZER 899,5
- FRAGMIN - Dalteparina De Sodio 2500UI/0,2ml (12500UI/1ml) - Líquido/Sólido - Inyectable x 1 – PFIZER 449,75
- FRAGMIN - Dalteparina 7500UI/0,3ml (25000UI/1ml) - Líquido/Sólido - Inyectable x 1 – PFIZER 1.349,25

Tabla 4. Presentaciones de dalteparina con registro INVIMA en Colombia

Expediente sanitario	Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registro	Fecha de vencimiento
19979363	DALTEPARINA	Fragmin 7500 UI Anti-XA/ 0.3mL Solución Inyectable	INVIMA 2007M- 0007519	vigente	15/10/2024

FUENTE: Invima

5.8. Horizonte temporal

El presente estudio de evaluación económica tuvo un horizonte temporal de 6 meses, el cual fue contemplado desde el diagnóstico e inicio del tratamiento de TEV con apixaban o dalteparina hasta 6 meses después.

5.9. Tasa de descuento

Los desenlaces de interés se contemplaron en un periodo de 6 meses desde el diagnóstico de TEV, por lo tanto, no se utilizó tasa de descuento para los análisis.

5.10. Descripción de desenlaces

Todos los desenlaces se describen según el estudio de Agnelli et al. (32). Se discriminan a continuación.

5.10.1. Desenlace eficacia

TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE

Confirmado con ecografía de compresión, venografía, por TAC o Resonancia: al menos un nuevo segmento venoso no compresible o un aumento sustancial (≥ 4 mm) en el diámetro del trombo durante la compresión completa en un segmento previamente anormal en la ecografía.

1. Trombosis venosa profunda (TVP) proximal de las extremidades inferiores sintomática o incidental
2. Trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades superiores sintomática

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)

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) en la exploración pulmonar de ventilación/ perfusión, o una nueva EP evidenciada en imagen asociado con TVP en extremidades inferiores documentado por ecografía de compresión o venografía.

1. Tromboembolismo pulmonar (TEP) recurrente incidental

Uno o más defectos de llenado en arterias segmentarias o más proximales en angiografía pulmonar no apreciado en imágenes previas, que normalmente se solicita para estadificar cáncer, paciente asintomático.

2. Tromboembolismo pulmonar mortal

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).

5.10.2. Desenlace seguridad

Sangrado mayor:

Hemorragia aguda clínicamente manifiesta acompañado con uno o más de los siguientes hallazgos: una disminución en el nivel de hemoglobina ≥ 20 g/L, transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos, hemorragia que ocurre en un sitio crítico (sangrado intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental o retroperitoneal), hemorragia que dé lugar a una intervención quirúrgica o sangrado fatal; que ocurra en un periodo de prueba de hasta 72 horas después de administrar la última dosis.

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.

5.11. Medición de efectividad

Estimaciones basadas en un único estudio

Recientemente habían sido publicados dos artículos que evaluaron el uso de los nuevos anticoagulantes orales para el manejo de la recurrencia de trombosis en

pacientes con cáncer, el primero fue Hokusai de Raskob del 2018 que estudió el endoxaban (molécula no disponible en Colombia)(44) y el SELECT-D de Young que evaluó el rivaroxaban(49); en el estudio se encontraron buenos desenlaces de eficacia y seguridad de esta molécula frente a dalteparina como profilaxis de TEV en pacientes con cáncer.

Solo hasta el 2020 fue publicado el ensayo clínico de Caravaggio, de Agnelli, único estudio que ha comparado el uso de Apixaban y Dalteparina para el manejo de la recurrencia de trombosis en pacientes con cáncer y que demostró la no inferioridad basado en los desenlaces de seguridad y eficacia. A partir de sus resultados se construyeron los supuestos de efectividad y seguridad del presente estudio.

5.12. Medición y evaluación de desenlaces basados en preferencia

Los supuestos fueron contruidos a partir de los desenlaces de efectividad y seguridad que tomados del ensayo clínico Caravaggio, de Agnelli, teniendo en cuenta que hasta el momento es el único estudio que compara el Apixaban con las heparinas de bajo peso molecular.

Los desenlaces de eficacia son la TEV recurrente, TVP recurrente sintomático, TEP recurrente incidental y la TEP fatal que se pueden observar en la tabla 5.

- La tasa acumulada de TEV recurrente en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 7,9% y en pacientes que reciben apixaban es de 5,6%
- La tasa acumulada de TVP recurrente sintomático en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 2,6% y en pacientes que reciben apixaban es de 2,3%
- La tasa acumulada de TEP recurrente incidental en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 5,5% y en pacientes que reciben apixaban es de 3,3%
- La tasa acumulada de TEP fatal en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 0,5% y en pacientes que reciben apixaban es de 0,7%
- 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% y para los que reciben apixaban es de 3,8%.
- La tasa acumulada de sangrado no mayor clínicamente significativo a seis meses en pacientes con cáncer que reciben dalteparina es de 6% y para los que reciben apixaban es de 9%.

Tabla 5. Desenlaces efectividad

	Dalteparina Tasa acumulada	Apixaban Tasa acumulada
Desenlaces efectividad		
TEV recurrente	7,9%	5,6%
TVP recurrente sintomático	2,6%	2,3%
TEP recurrente incidental	5,5%	3,3%
TEP fatal	0,5%	0,7%
Desenlaces seguridad		
Sangrado mayor	4%	3,8%
Sangrado no mayor clínicamente significativo	6%	9%

FUENTE: (32).

5.13. Estimación del uso de recursos y costos

Tabla 6. Estimación del uso de recursos y costos

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	55.900	14,97	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	43.300	11,59	1,48

Ítem	Definición	Grupo quirúrgico	Costo (COP)	Costo (US)	Unidad
Atención diaria intrahospitalaria médico general	Atención diaria intrahospitalaria, por el médico general tratante, del paciente no quirúrgico u obstétrico	N/A	44.200	11,84	1,51
Atención diaria intrahospitalaria especialista	Atención diaria intrahospitalaria, por el especialista tratante, del paciente no quirúrgico u obstétrico	N/A	58.800	15,75	2,01
Consulta ambulatoria	Medicina general	N/A	35.100	9,40	1,2
Consulta ambulatoria	Especialista tratante	N/A	50.600	13,55	1,73
Doppler	Doppler continuo bidireccional, peri orbitario, arterial o venoso de MMSS aorta abdominal y arterias ilíacas, venas cavas inferior e ilíacas, arterial o de venas profundas de MMII, circulación peneana, circulación venosa o arterial escrotal.	N/A	148.900	39,88	5,09
Reconstrucción tridimensional	Reconstrucción tridimensional, agregar al costo del TAC de torax	N/A	710.700	190,38	24,29
Tomografía de tórax		N/A	235.500	63,08	17,42
Ecocardiograma	Ecocardiograma modo M, bidimensional y Doppler	N/A	467.900	125,34	15,99
Endoscopia	Esofagogastroduodenoscopia	6	667.400	178,78	7,68 15,13
Colonoscopia	Colonoscopia total	10	1.281.300		15,71 28,08

Ítem	Definición	Grupo quirúrgico	Costo (COP)	Costo (US)	Unidad
Ecografía abdominal	Ecografía abdominal total	N/A	227.400	60,91	7,7
Filtro de vena cava inf	Implantación de dispositivo en vena cava inferior	N/A	1.348.000	361,10	46,07
Complejo protrombínico de 4 factores		N/A	9.920.820		3.081/UI
Hospitalización UCI		N/A	1.454.500	389,63	49,71
Cistoscopia		6	667.400	178,78	7,68 15,13
UROTAC		N/A	670.900	179,72	22,93
Cistoirrigación		N/A	667.400	178,783	3,04
Angiografía		Búsqueda de hemorragia pulmonar + TAC de tórax	807.300	216,260	10,17 17,42
Venografía selectiva		+ TAC de tórax	711.600	190,624	6,9 17,42
TAC abdomen		N/A	670.900	179,72	22,93
Apixaban 5 mg		N/A		1,93/tab	6.370,83/tab
Apixabán 2.5 mg		N/A		1,87/tab	6.182,57/tab
Dalteparina sódica 5.000 UI		N/A		4,38	14.490

FUENTE: Tarifario SOAT, Resoluciones medicamentos regulados MINSALUD

5.14. Monedas, fecha de costo y conversión

La moneda utilizada en este estudio económico fue el peso colombiano que a noviembre de 2020 el promedio de tasa de cambio era de 1 USD = \$3,733.49 COP.

5.15. Elección del modelo

Se determinó la estrategia dominante y se construyó un árbol de decisión describiendo todos los desenlaces y los costos asociados al manejo de pacientes con cáncer.

5.16. Supuestos

La dosis de apixaban VO fue de 10 mg vía oral (VO) dos veces al día durante los primero 7 días y 5 mg dos veces al día hasta completar 6 meses.

La dosis de dalteparina vía subcutánea fue de 200 UI/Kg una vez al día durante el primer mes y luego 150 UI/Kg una vez al día hasta completar 6 meses.

Hay diferencia significativa en la aparición de tromboembolismo venoso recurrente a los 30 días en el grupo de intervención con respecto al comparador.

No se evidencian sangrados mayores en más del 5% de los pacientes en ambos grupos de terapias antitrombóticas.

La muerte por cualquier causa se produjo en el día 210 en 135 pacientes en el grupo de intervención y 153 en el grupo de control.

Es aceptado observar en sala general por un mínimo de 48 horas y realizar angiotac además de eco doppler de miembros inferiores en todos los pacientes que presenten TEV

En pacientes que presentaron algún tipo de TEV no fueron considerados las diferencias de costos en el cambio de tratamiento.

En los pacientes con cualquier tipo de sangrado no fueron considerados los costos adicionales en el cambio de tratamiento, las estrategias terapéuticas y la anticoagulación en si en ellos estuvo contraindicada

Se adopta el manejo integral en unidad de cuidados intensivos (UCI) al menos 3 días, endoscopia de vías digestivas altas (EVDA), complejo protrombínico de 4 factores e implante de filtro de vena cava inferior en los pacientes con sangrado mayor gastrointestinal

Se adopta el manejo integral en unidad de cuidados intensivos (UCI) al menos 3 días, UroTC, cistoscopia, cistoirrigación e implante de filtro de vena cava inferior en pacientes con sangrado mayo genitourinario.

Se adopta manejo integral en unidad de cuidados intensivos (UCI) al menos 3 días, implante de filtro de vena cava inferior e imagen diagnóstica estándar (tomografía con contraste), complejo protrombínico de 4 factores, en pacientes con sangrado mayor de cualquier otro origen.

5.17. Método de análisis

Como se utilizaron las probabilidades de una sola fuente se describe la población de la misma manera como están en los resultados del estudio de Agnelli et al. (32)

5.18. 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.

5.19. Descripción de las variables

5.19.1. Tabla de variables

Tabla 7. tabla de variables

Etiqueta	Nombre	Descripción	Categoría	Naturaleza	Nivel de descripción
Edad	Edad	Rango de edad	##	Cuantitativa	
Sangrado	Presencia de sangrado	El paciente presentó sangrado	Si: 1 No: 0	Cualitativa	Nominal
C Sangrado	Clasificación de sangrado	El sangrado fue mayor o menor	Sangrado mayor: 1 Sangrado menor: 0	Cualitativa	Nominal
T sangrado G	Tipo de sangrado mayor	El sangrado mayor que presentó fue gastrointestinal o no gastrointestinal	Sangrado mayor gastrointestinal: 1 Sangrado mayor no gastrointestinal: 0	Cualitativa	Nominal
Retrombosis	Presencia de retrombosis	El paciente presentó sangrado	Si: 1 No: 0	Cualitativa	Nominal
TEV	tromboembolismo venoso	tipo de tromboembolismo venoso	Si: 1 No: 0	Cualitativa	Nominal
Hospitalización	Días de Hospitalización	Número de días de hospitalización	##	Cuantitativa	De razón
UCI	Días de Hospitalización en unidad de cuidados intensivos	Número de días de hospitalización en UCI	##	Cuantitativa	De razón
Imágenes Dx	imágenes diagnósticas	Al paciente se le realizó imagen diagnóstica	Si: 1 No: 0	Cualitativa	Nominal
Laboratorios	Laboratorios	Al paciente se le realizó laboratorios	Si: 1 No: 0	Cualitativa	Nominal
Costo de tratamiento	Costo de tratamiento	Costo de tratamiento en 6 meses en pesos	\$ millones de pesos	Cuantitativa	De razón

Etiqueta	Nombre	Descripción	Categoría	Naturaleza	Nivel de descripción
Costo de tratamiento	Costo de tratamiento	Costo de tratamiento en 6 meses en pesos	\$ millones de pesos	Cuantitativa	De razón
Medicamento	Anticoagulante	Tipo de anticoagulante administrado	Apixaban: 1 Dalteparina: 0	Cualitativa	Nominal
Mortalidad	Mortalidad	¿El paciente falleció?	Si: 1 No: 0	Cualitativa	Nominal

FUENTE: Propia

5.20. Control de errores y sesgos

- Sesgo de selección: se puede presentar al realizar la búsqueda de literatura basada únicamente en palabras claves del estudio. Se plantea una búsqueda sistemática de términos mesh que permita incluir la mayor cantidad de artículos que correspondan a la investigación.
- Sesgo de publicación: puede ocurrir dado que la industria farmacéutica no quede conforme con el resultado obtenido porque podría disminuir las ventas de uno de los anticoagulantes
- Sesgo de confusión: Puede presentarse al valorar variables en poblaciones que inicialmente son hipotéticas, sub o sobre estimando la incidencia de presentación de variables en una población la cual no es específica.

5.21. Estrategia de búsqueda de literatura y extracción de la información

Con la pregunta de investigación en formato PICOP, se extrajeron los términos de MESH con los cuales se construyeron los algoritmos de búsqueda para las bases de datos PUBMED, COCHRANE, SCOPUS, MEDRXIV y literatura gris (Repositorios).

Los investigadores tamizaron los resultados obtenidos en la búsqueda por medio Rayyan filtrando por título los 471 artículos a partir de los términos principales que dieran respuesta a la pregunta de investigación. Los artículos seleccionados debían cumplir con los términos “apixaban”, “dalteparina” y “cáncer”, que además correspondiera a estudios experimentales, u observacionales analíticos.

Los investigadores RM, DT y MR realizaron la lectura independiente y doblemente sesgada de los títulos obteniendo un 83% de acuerdo en la elección de la literatura, seleccionando de aquellos solamente 6 títulos que incluyeran los términos principales y los que se consideraron relevantes para responder la pregunta de investigación, los cuales se llevaron a lectura de texto completo para la selección del único artículo que se incluyó en el cuerpo de evidencias.

6. 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 realizará intervención en ninguna población ya que él se trabajará con una cohorte de pacientes hipotética (50).

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

El trabajo fue sometido al comité de ética de investigación en seres humanos de la Universidad CES y fue aprobado bajo acta 167 con código de proyecto Ae-713 del 28 de julio de 2021.

7. RESULTADOS

La búsqueda de la literatura arrojó 6 artículos compatibles con la pregunta de investigación, los cuales se llevaron a lectura de texto completo encontrando que solo 1 hacía las comparaciones directas entre dalteparina y apixaban, cuyas características se presentan a continuación.

DESCRIPCION DE VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS Y CARACTERISTICAS CLINICAS

Los 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, evaluado en el estudio incluido presentaron las siguientes características:

Tabla 8. Descripción de variables sociodemográficas de la población (32).

características	Apixaban	Dalteparina
Edad en años	67,2±11,3	67,2 ± 10,9
Sexo masculino	292 (50,7%)	276 (47,7%)
Peso en kg	75,7 ±16,1	76,1±16,7
Recuento de plaquetas <100.000 por mm ³ n(%)	21 (3,6)	22 (3,8)
Aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml por minuto n (%)	51 (8,9)	61 (10,5)
Diagnóstico de calificación de tromboembolismo venoso n(%)		

características	Apixaban	Dalteparina
Embolia pulmonar con o sin trombosis venosa profunda	340 (52,8)	334 (57,7)
Solo trombosis venosa profunda	272 (47,2)	245 (42,3)
Trombosis venosa profunda sintomática a embolia pulmonar	460 (79,9)	465 (80,3)
Trombosis venosa profunda incidental a embolia pulmonar	116 (20,1)	114 (19,7)
Historia de tromboembolismo venoso antes del evento índice –no (%)	45 (7,8)	61 (10,5)
Tipo de cáncer – no (%)		
Activo	559 (97,0)	565 (97,6)
Recurrente localmente avanzado o metastásico	389 (67,5)	396 (68,4)
Tratamiento del cáncer al matricularse n (%)		
Dentro de los 6 meses anteriores	143 (24,8)	129 (22,3)
Durante el periodo de prueba	344 (59,7)	346 (59,8)
Puntuación del estado de desempeño ECOG		
0	186 (32,3)	170 (29,4)
1	281 (48,8)	277 (47,8)
2	109 (18,9)	132 (22,8)

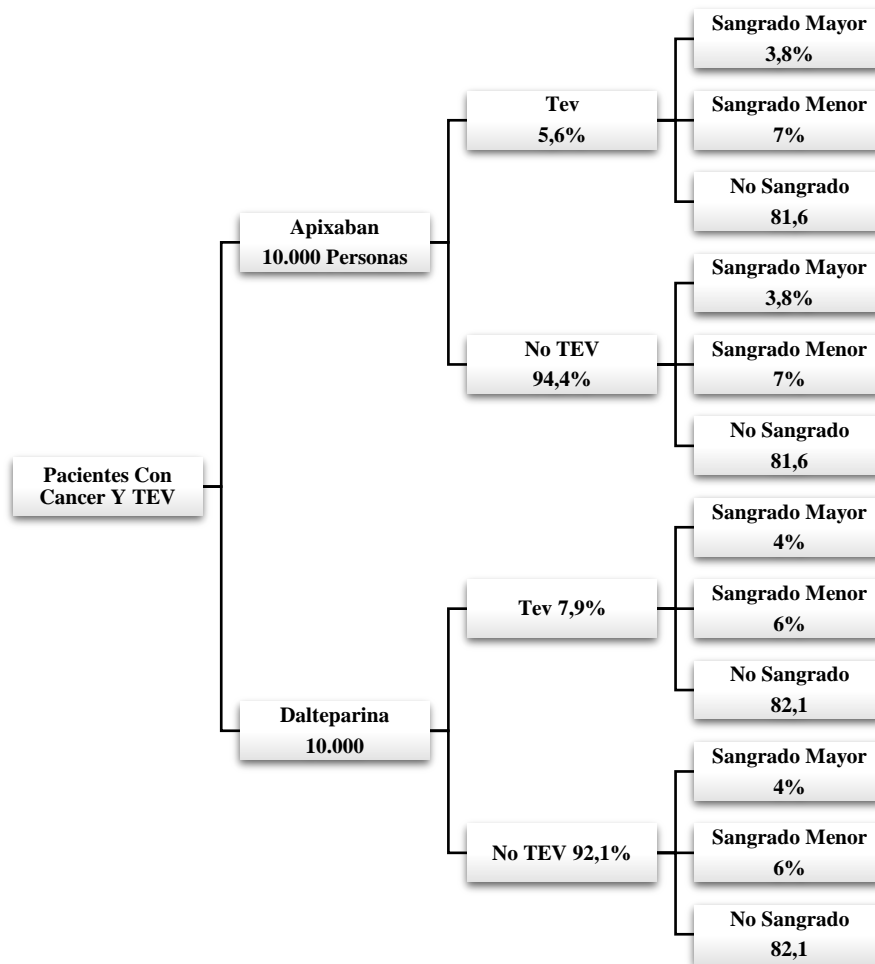
FUENTE:(32)

Descripción del resultado del modelo de decisión

El árbol de decisión empieza su construcción de izquierda a derecha, la raíz del árbol corresponde a una cohorte hipotética de 20.000 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, trombo embolismo pulmonar (TEP) sintomático o TEP incidental, de la cual continúan unos nodos de decisión representados por unos cuadros que expresan las intervenciones que se van a evaluar, en este caso,

apixaban y dalteparina, las cohortes tiene un peso de 10.000 pacientes cada brazo. De cada intervención se desprende las ramas de probabilidad de éxito terapéutico y a su vez se desprenden las ramas de probabilidades de eventos adversos o desenlaces de seguridad contemplados en la investigación.

Figura 1. *Árbol de decisión*



FUENTE: Propia

Ejemplo basado en nodos terminales:

Grupo 1. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron apixaban, sufrieron tev y sangrado mayor

Grupo 2. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron apixaban, sufrieron tev y sangrado menor

Grupo 3. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron apixaban, sufrieron tev y no presentaron sangrado

Grupo 4. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron apixaban, no sufrieron tev y presentaron sangrado mayor

Grupo 5. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron apixaban, no sufrieron tev y presentaron sangrado menor

Grupo 6. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron apixaban, no sufrieron tev y no presentaron sangrado

Grupo 7. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron dalteparina, sufrieron tev y sangrado mayor

Grupo 8. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron dalteparina, sufrieron tev y sangrado menor

Grupo 9. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron dalteparina, sufrieron tev y no presentaron sangrado

Grupo 10. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron dalteparina, no sufrieron tev y presentaron sangrado mayor

Grupo 11. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron dalteparina, no sufrieron TEV y presentaron sangrado menor

Grupo 12. Pacientes con cáncer y TEV que recibieron dalteparina, no sufrieron TEV y no presentaron sangrado

Teniendo en cuenta las probabilidades extraídas del artículo seleccionado se construyen las probabilidades acumuladas.

Tabla 9. probabilidades acumuladas.

Grupo	Probabilidades acumuladas
Grupo 1	0,002128
Grupo 2	0,00392
Grupo 3	0,04569
Grupo 4	0,03587
Grupo 5	0,0660
Grupo 6	0,770
Grupo 7	0,0316
Grupo 8	0,00047
Grupo 9	0,064
Grupo 10	0,0368
Grupo 11	0,0552
Grupo 12	0,756

FUENTE: Propia

Tabla 10. Intervenciones

Intervención	n	Eventos	%	n	Tipo de desenlace	%	N
Apixaban	10.000	TEV	5,6	560	Vive	4,9	490
					Muere	0,7	70
		Sangrado mayor	3,8	380	Gastrointestinal	1,9	190
					No gastrointestinal	1,9	190

Intervención	n	Eventos	%	n	Tipo de desenlace	%	N
		Sangrado menor clínicamente relevante	9,0	900			
		Sin eventos adversos	81,6	8160			
		TEV	7,9	790	Vive	7,4	740
					Muere	0,5	50
		Sangrado mayor	4,0	400	Gastrointestinal	1,7	170
					No gastrointestinal	2,2	220
Dalteparina	10.000	Sangrado menor clínicamente relevante	6,0	600			
		Sin eventos adversos	82,1	8210			

FUENTE: Propia

Se analizó una cohorte hipotética de 10.000 pacientes para cada intervención; tomando las probabilidades de seguridad y eficacia obtenidas en el estudio original Agnelli et al. La cohorte de pacientes de Apixaban presentó menos eventos trombóticos (5,6% vs 7,9%) y sangrado mayor (3,8% vs 4,0%) y más episodios de sangrado menor (9 % vs 6 %). (tabla 10, figura 1).

Costo aislado de las intervenciones

Teniendo en cuenta las dosis requeridas para el tratamiento durante 6 meses considerando únicamente el costo de la intervención es de COP \$ 675.257 para Apixaban y de COP 2.313.000 para Dalteparina, por paciente, según el manual tarifario para Colombia.

- Escenarios optimistas:

1. No administrar apixaban en pacientes con neoplasias genitourinarias.

Con base en el ensayo clínico de Agnelli et al, se consideró excluir de la población con sangrado mayor (desenlace de seguridad) a aquellos pacientes con neoplasias genitourinarias (4 pacientes) y trasladarlos al grupo que no presentó eventos adversos en general. En cuanto al grupo en el que se administró Dalteparina no se realizaron cambios respecto a sus desenlaces de seguridad. En la cohorte hipotética de 10.000 pacientes que reciben tratamiento con apixaban el costo de 6 meses de tratamiento es de veintiséis mil novecientos millones aproximadamente (COP 26.893.755.856) y en la de dalteparina de cuarenta y seis mil millones aproximados (COP 46.078.553.250) con una diferencia a favor del apixaban de diecinueve mil ciento ochenta y cinco millones aprox. (19.184.797.395 COP), el incremento total de la diferencia es un 12% (32). Tabla 11.

Tabla 11. Análisis de sensibilidad no administrando apixaban a pacientes con neoplasias genitourinarias

Intervención	n	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	probabilidad	n
Apixaban	10.000	TEV	0,05555556	556	VIVE	0,759	422
					MUERE	0,241	134

Intervención	n	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	probabilidad	n
		SANGRADO MAYOR	0,03819444	382	GASTRO-INTESTINAL	0,01909722	11
					NO GASTROINTESTINAL	0,01909722	11
					GENITOURINARIO	0,0000	-
		SANGRADO MENOR	0,09027778	903			
		SIN EVENTOS ADVERSOS	0,815972	8.160			10.000
		TEV	0,07944732	794	VIVE	0,7310	581
					MUERE	0,2690	214
					GASTRO-INTESTINAL	0,0170	14
dalteparina	10.000	SANGRADO MAYOR	0,04	400	NO GASTROINTESTINAL	0,0220	17
					SANGRADO MENOR	0,06	600
		SIN EVENTOS ADVERSOS	0,82055268	8.206			10.000

FUENTE: Propia

2. No administrar apixaban en pacientes con neoplasias gastroesofágicas.

En el segundo escenario optimista se excluyeron los pacientes que presentaron neoplasias gastroesofágicas en el grupo de apixaban (11 pacientes) en el ensayo clínico de Agnelli et al, agregándolos a aquellos que no presentaron eventos adversos; sin modificar las prevalencias de desenlace de eficacia, ni la cohorte a la

que se administró dalteparina. Esto aplicado a la cohorte hipotética de 10.000 pacientes en manejo con apixaban da un costo de trece mil ciento cincuenta y ocho millones aproximadamente (COP 13.157.948.217) para seis meses y en la cohorte de dalteparina fue de cuarenta y seis mil ochenta millones aproximados (COP 46.078.553.250) con una diferencia a favor del apixaban treinta y dos mil novecientos veinte millones (COP 32.920.605.034) el incremento total de la diferencia es un 93% (32). Tabla 12.

Tabla 12. Análisis de sensibilidad no administrando apixaban a pacientes con neoplasias gastroesofágicas

Intervención	n	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	probabilidad	n
Apixaban	10.000	TEV	0,05555556	556	VIVE	0,759	422
					MUERE	0,241	134
		SANGRADO MAYOR	0,02604167	260	GASTRO-INTESTINAL	0	-
					NO GASTROINTESTINAL	0,01909722	11
					GENITOURINARIO	0,0069	4
SANGRADO MENOR	0,09027778	903					
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,828125	8.281		10.000			
dalteparina	10.000	TEV	0,07944732	794	VIVE	0,7310	581
					MUERE	0,2690	214
		SANGRADO MAYOR	0,04	400	GASTRO-INTESTINAL	0,0170	14
					NO GASTROINTESTINAL	0,0220	17
		SANGRADO MENOR	0,06	600			
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,82055268	8.206		10.000			

FUENTE: Propia

3. No administrar apixaban 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, basados en el ensayo clínico de Agnelli et al, para un total de 15 pacientes excluidos del brazo de apixaban, manteniendo las prevalencias de los desenlaces de eficacia para trombosis. Para el grupo de apixaban, se excluyeron 11 pacientes con sangrado mayor gastroesofágico y 4 pacientes con sangrado mayor genitourinario, adicionando dichos pacientes al grupo sin eventos adversos. Para el grupo de dalteparina no hubo modificaciones. Esto aplicado a la cohorte hipotética de 10.000 pacientes que recibieron profilaxis con apixaban el costo para seis meses fue de veinte y unos mil millones ciento veinte millones aproximadamente (COP 21.118.442.661) y en la de dalteparina de cuarenta y seis mil setenta y nueve millones aproximados (COP 46.078.553.250), con una diferencia a favor del apixaban de veinticuatro mil novecientos sesenta millones aprox. (COP 24.960.110.589) el incremento total de la diferencia es un 46%. Tabla 13.

Tabla 13. Análisis de sensibilidad no administrando apixaban a pacientes con neoplasias esofágicas/gastroesofágicas y urológicas

Intervención	n	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	probabilidad	n
--------------	---	---------	--------------	---	-------------------	--------------	---

Apixaban	10.000	TEV	0,05555556	- 556	VIVE	0,759	422
					MUERE	0,241	134
		SANGRADO MAYOR	0,01909722	- 191	GASTRO-INTestinal	0	-
					NO GASTROINTESTINAL	0,01909722	11
		GENITOURINARIO	0,0000	-			
		SANGRADO MENOR	0,09027778	- 903			
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,835069	8.351		10.000			
Intervención	n	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	probabilidad	n
dalteparina	10.000	TEV	0,07944732	794	VIVE	0,7310	581
					MUERE	0,2690	214
		SANGRADO MAYOR	0,04	400	GASTRO-INTestinal	0,0170	14
					NO GASTROINTESTINAL	0,0220	17
		SANGRADO MENOR	0,06	600			
		SIN EVENTOS ADVERSOS	0,82055268	8.206		10.000	

FUENTE: Propia

- Escenario pesimista

Se consideró un incremento en el costo del apixaban en un 10% y disminución del costo de la dalteparina en 10%. Manteniendo las probabilidades del escenario normativo. para el presente escenario el costo de 6 meses de tratamiento en la cohorte con apixaban fue de veintinueve mil cincuenta millones aproximadamente (COP 29.050.570.469) y en la de Dalteparina de cuarenta y tres mil setecientos once millones aproximados (COP 43.711.157.136), con una diferencia a favor del rivaroxabán de catorce mil seiscientos sesenta millones aprox. (COP 14.660.586.668) la diferencia disminuye en un 14% estando aun a favor del apixaban. Tabla 14.

Tabla 14. 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 apixaban.

Intervención	n	Eventos	Probabilidad	n	Tipo de desenlace	probabilidad	n
Apixaban	10.000	TEV	0,05555556	556	VIVE	0,759	422
					MUERE	0,241	134
		SANGRADO MAYOR	0,04513889	451	GASTRO-INTESTINAL	0,01909722	11
					NO GASTROINTESTINAL	0,01909722	11
					GENITOURINARIO	0,0069	4
SANGRADO MENOR	0,09027778	903					
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,809028	8.090		10.000			
dalteparina	10.000	TEV	0,07944732	794	VIVE	0,7310	581
					MUERE	0,2690	214
		SANGRADO MAYOR	0,04	400	GASTRO-INTESTINAL	0,0170	14
					NO GASTROINTESTINAL	0,0220	17
		SANGRADO MENOR	0,06	600			
SIN EVENTOS ADVERSOS	0,82055268	8.206		10.000			

FUENTE: Propia

8. DISCUSIÓN

Este estudio de evaluación económica evidenció resultados sobre la costo-efectividad de un anticoagulante oral comparado con la terapia convencional subcutánea para el manejo profiláctico de eventos tromboembólicos recurrentes en pacientes con diagnóstico de cáncer, teniendo en cuenta los posibles desenlaces de seguridad y eficacia primaria, en un periodo de 6 meses.

En Colombia existen estudios previos de costoefectividad como el realizado por Ordoñez et al (2016) que comparó apixaban con dalteparina en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla, encontrándose mejor rentabilidad a favor del apixaban con disminución de episodios de TEV; episodios hemorrágicos y menores muertes (51). Cabe destacar que este estudio fármaco-económico fue basado en ensayos clínicos aleatorizados en los que apixaban demostró eficacia en este contexto (52,53,54).

Otro estudio en Colombia, comparó el uso de NOACS vs cumarínicos (warfarina) en prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular (55) demostrando que con esquemas de tratamiento oral hubo mayor efectividad, no obstante los costos fueron mayores dadas las características de los precios unitarios de los DOACS en el momento del estudio.

Así mismo, se realizó un estudio de costoefectividad en España en el 2016 que comparó el apixaban con HBPM y antagonistas de vitamina k para la prevención y el tratamiento del TEV por cualquier causa, encontrándose coincidencia con los resultados del presente estudio (56).

Basados en una revisión exhaustiva de la literatura se encontró el ensayo clínico de Caravaggio (32), del cual fueron tomadas las probabilidades utilizadas para la realización del presente estudio. En ese ensayo clínico, los pacientes tratados con apixaban presentaron más eventos críticos de eficacia al reducir la incidencia de retrombosis y también, menos eventos de desenlace de seguridad primario, tales como sangrado mayor, aunque cabe destacar que los episodios de sangrado menor fueron mayores con respecto al brazo de dalteparina , que aplicado al contexto de este estudio no presentó cambio negativos significativos en cuanto a las diferencias económicas o de efectividad en el manejo profiláctico de pacientes con neoplasias solidas o hematológicas. Por otro lado se resalta que hay una diferencia significativa en cuanto a mortalidad a pesar del aumento de sangrado menor, que podría conllevar a manejo intrahospitalario pero sin evidenciar diferencias con respecto al desenlace de seguridad cuando se comparan los resultados de ambos grupos.

Recientemente se realizó un estudio de costo-efectividad de rivaroxaban en la profilaxis de TEV, en pacientes con cáncer en Colombia, demostrando que los nuevos anticoagulantes pueden ser una alternativa terapéutica, ya que cuentan con buen perfil de eficacia, seguridad y mayor adherencia a un costo inferior; siendo lo anterior, un hallazgo semejante al encontrado en este estudio (57) y generando

inquietudes sobre probables nuevos escenarios de trabajo e investigación en los cuales abordar a futuro.

Dado lo anterior se pensó en mejorar el abordaje clínico de pacientes con neoplasias, buscando mayor adherencia al tratamiento, así como sus desenlaces globales sobre la enfermedad y ampliar los horizontes sobre nuevos escenarios investigativos para la implementación de este medicamento. Aún existen vacíos sobre la efectividad de los DOACS en el manejo de TEV por cualquier causa, siendo un área en la que nuevos ensayos clínicos de efectividad podrían aclarar aspectos que aun se desconocen.

Este estudio presentó limitaciones respecto a la representatividad de la población, al tener de referencia estudios previos realizados en otro país, donde las características de la población y el sistema de salud son diferentes, al igual que el costo de los medicamentos.

Por otro lado, sería importante realizar ensayos clínicos que permitan determinar la relación con la fisiopatología del TEV y sangrados mayores y menores en el contexto de cáncer, especialmente las neoplasias genitourinarias y gastrointestinales que son las que presentan más eventos adversos en el contexto de tratamiento con apixaban y comparándolo con los demás DOACS, HBPM y Warfarina, dada su farmacocinética y farmacodinamia para caracterizar las posibles terapias individuales que podrían llevar a mejores desenlaces de seguridad y eficacia.

9. CONCLUSIONES

Administrar apixaban en pacientes con cáncer para la profilaxis de eventos tromboembólicos durante un periodo de seis (6) meses demuestra ser costo efectivo comparado con dalteparina; siendo más seguro cuando no se suministra a pacientes con cáncer esofágico y gastroesofágico. A futuro son necesarios estudios de no inferioridad o ensayos clínicos controlados para saber la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en terapia extendida mayor a seis (6) meses.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña L, Sánchez P, Uribe D, Pulido D, Valencia O. Situación del cáncer en Colombia 2015. 2015;336. Available from: [https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación del Cancer en Colombia 2015.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación%20del%20Cancer%20en%20Colombia%202015.pdf) Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:78–82
2. 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
3. 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.
4. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(9):1668–78.
5. Perilla O. Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología. 2018.

6. McBane II R, Loprinzi C, Ashrani A, Perez J, Leon R, Henkin S, Lenz C, Le-Rademacher J, Wysokinski W. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. *Trombosis and Hemostasis*. 2017
7. Agnelli G, Becattini C, Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer, *N Engl J Med*. 2020
8. Cohen A, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C, Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer et al. *Thromb Haemost* 2017; 117(01): 57-65
9. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005;93:298-305.
10. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer [Internet]*. 2010;102(S1):S2–9.
11. 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.

12. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, *et al.* Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91
13. Walker AJ, Card TR, West J, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1404–1413.
14. Dennis R. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. *Acta Med ... [Internet]*. 1996;21:55–63.
15. Khorana, A.A.; Francis, C.W.; Culakova, E.; Kuderer, N.M.; Lyman, G.H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* **2007**, *110*, 2339–2346
16. 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.

17. Alcalay, A.; Wun, T.; Khatri, V.; et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* **2006**, *24*, 1112–1118
18. Rodriguez, A.O.; Wun, T.; Chew, H.; Zhou, H.; Harvey, D.; White, R.H. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **2007**, *105*, 784–790
19. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk Factors. *Cancer Invest.* 2009;27(S1):63–74
20. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129–37.
21. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist.* 2017Feb;22(2): 199-207. doi:10.1634/theoncologist.2016-0214. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28174293; PMCID: PMC5330704.
22. Mahajan A, Wun T. Biomarkers of Cancer-Associated Thromboembolism. *Cancer Treat Res.* 2019;179:69-85. doi: 10.1007/978-3-030-20315-3_5. PMID: 31317481.
23. Tukaye DN, Brink H, Baliga R. Venous thromboembolism in cancer patients: risk assessment, prevention and management. *Future Cardiol.* 2016 Mar;12(2):221-

35. doi: 10.2217/fca.15.87. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26919091.

24. Kanz R, Vucokich T, Vormittag R, Dunkler D, Ay C, Thaler J, Haselbock K, Scheithauer W, Zielinski C, Pabinger I (2011) Thrombosis risk and survival in cancer patients with elevated C-reactive protein. *J Thromb Haemost* 9(1):57–63

25. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, Francis CW, Hruban RH, Hu YC et al (2007) Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 13 (10):2870–2875

26. Levin J, Conley CL (1964) Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 114:497–500

27. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST (2002) The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 4(6):465–473

28. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975–980.

29. Giancarlo Agnelli, Melina Verso. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Trombosis Research* 2010; 3

30. Olmos VP, Ramos Gallo MJ, Rebollo MA, Ortega DB, Docampo LI, Romera-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. Med Clin (Barc) [Internet]. 2015;144:3–15. Disponible en: file:///00257753/00000144000000S1/v2_201503121240/S0025775315300129/v2_201503121240/es/main.assets ER
31. 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(3):291–2.
32. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020;382(17):1599–607.
33. Laurel A, Menapacea, Alok, Khorana. The role of thromboprophylaxis in cancer patients: emerging data. Wolters Kluwer Health 2010; 6
34. Mezzano D, Berkovits A. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. Revista Chilena de Cardiología [Internet]. 2017;36:254–63. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v36n3/0718-8560-rchcardiol-36-03-00254.pdf>

35. Marc Carrier, Karim Abou-Nassar, Ranjeeta Mallick, Vicky Tagalakakis, Sudeep Shivakumar, Arian Schattner, Philip Kuruvilla, Danny Hill, Silvana Spadafora, Katerine Marquis, Mateya Trinkaus, Anna Tomiak, Agnes Y.Y. Lee, Peter L. Gross, Alejandro Lazo-Langner, Robert El-Maraghi, Glenwood Goss, Gregoire Le Gal, David Stewart, Timothy Ramsay, Marc Rodger, Debra Witham, Philip S. Wells. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. The new england journal of medicine 2018; 8.

36. Salama P. Trombosis y cáncer. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2004;27(SUPPL. 3):45–51.

37. Ang Li, Poorni M. Manohar, David A. Garcia, Gary H. Lyman, Lotte M. Steuten. Cost effectiveness analysis of direct oral anticoagulant (DOAC) versus dalteparin for the treatment of cancer associated thrombosis (CAT) in the United States. Thrombosis Research 2019; 37-42

38. Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D., Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D., Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc., Michael J. Kovacs, M.D., and Michael Gent. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. The new england journal of medicine 2003; 8

39. Agnes Lee, Pieter W. Kamphuisen, MD, Guy Meyer, Rupert Bauersachs, Mette S. Janas, Mikala F. Jarner, Alok A. Khorana. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Original Investigation* 2010; 8
40. Hikmat Abdel-Razeq, Antoine Finianos, Ali T, Taher. The use of direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *Expert Review of Hematology* 2018;30
41. Jaramillo-Salamanca RG, Jiménez-Gómez JD, Pinilla-Roa AE. Use of direct oral anticoagulants in clinical practice. *Rev Fac Med.* 2016;64(2):295–308.
42. 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(7):764–72.
43. 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.

44. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–24.
45. Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Ph D, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Zeitschrift fur Gefassmedizin.* 2013;10(3):25–6.
46. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(9):1668–78.
47. Ang Li, Poorni M. Manohar, David A. Garcia, Gary H. Lyman, Lotte M. Steuten. Cost effectiveness analysis of direct oral anticoagulant (DOAC) versus dalteparin for the treatment of cancer associated thrombosis (CAT) in the United States. *Thrombosis Research* 2019; 37-42
48. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–21.

49. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):905–15.
50. Ministerio de Salud. Resolución número 8430 de 1993 [Internet]. Bogotá, Colombia; 1993 p. 1–19. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
51. Ordóñez JE, Palacios AU. Análisis costo-efectividad de Apixaban versus Enoxaparina en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla en Colombia. *Rev Colomb Ortop y Traumatol.* 2016;30(4):133–40.
52. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361:594-604.
53. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. ADVANCE- 2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet.* 2010;375:807-15.

54. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. ADVANCE-3 investigators. Apixaban versus enoxaparin thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.*2010;363:2487-98.

55. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado con warfarina para prevención de fenómenos trombo embólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. 2015;(181):63.

56. Elías I, Oyagüez I, Álvarez-Sala LA, García-Bragado F, Navarro A, González P, et al. Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and Vitamin K antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism. *Farm Hosp.* 2016;40(3):187–208.

57. Yate Cruz JA, Puentes Díaz AL. Coste-efectividad del Rivaroxabán frente a Dalteparina para prevención de trombosis recurrente en el paciente con cáncer. 2019 [cited 2021 Oct 7]; disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/20367>