

Lo mejor del ACC/WCC 2020 VIRTUAL

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer (Caravaggio trial)

Los pacientes con cáncer tienen cuatro a siete veces mayor probabilidad de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), siendo la trombosis asociada al cáncer la segunda causa de muerte en estos pacientes, luego de la progresión de su enfermedad⁽¹⁾. El tratamiento de la TEV en este escenario es complejo. Recientemente fueron incluidos el rivaroxabán y el edoxabán en las recomendaciones para el tratamiento inicial, siempre que no exista alto riesgo de sangrado gastrointestinal o urinario⁽²⁾. El Dr. Giancarlo Agnelli y colaboradores, evaluaron la no inferioridad del uso de apixabán frente a heparina de bajo peso molecular (dalteparina subcutánea [SC]), para la prevención del TEV recurrente en pacientes con cáncer sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor.

Para probar esta hipótesis diseñaron el estudio Caravaggio⁽³⁾, multicéntrico, randomizado, controlado, iniciado por el investigador, abierto, de no inferioridad, con adjudicación ciega de los resultados, y con fondos sin restricciones de la alianza Bristol-Myers Squibb-Pfizer (no tuvo rol en la conducción del estudio ni en el diseño del manuscrito). Efectuaron una randomización 1:1 a recibir por 6 meses apixabán (10mg dos veces al día los primeros 7 días, seguido de 5mg dos veces al día) o dalteparina (200 UI/kg SC una vez al día el primer mes, seguido de 150 UI/kg una vez al día). Las drogas fueron discontinuadas temporalmente en caso de conteo de plaquetas < 50.000/mcl o de una condición asociada a aumento del riesgo de sangrado. Los criterios de inclusión fueron: a) TEV sintomática o incidental proximal al miembro inferior, b) embolia pulmonar sintomática, o c) embolia pulmonar incidental en un segmento o más, proximal a la arteria pulmonar, en pacientes con cualquier tipo de cáncer excepto carcinoma de la piel (de células basales o de células escamosas), tumor cerebral primario o metástasis cerebral conocida, y leucemia aguda. Los criterios mayores de exclusión fueron: a) edad < 18 años, b) estadio del grupo de oncología cooperativa del este III o IV, c) expectativa de vida < 6 meses, d) dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular, e) heparina no fraccionada o antagonista de la vitamina K > 72 horas antes de la randomización, f) otra indicación de anticoagulación, g) uso concomitante de antiplaquetarios (clopidogrel, prasugrel,

ticagrelor o aspirina > 165mg diarios), h) sangrado activo o alto riesgo de sangrado que contraindique la anticoagulación, i) hemoglobina < 8 g/dl, j) plaquetas < 75.000/mcl, o k) clearance de creatinina < 30 ml/min.

Desde abril 2017 hasta junio 2019 fueron randomizados 1.170 pacientes de 119 centros, 1.155 fueron incluidos en el análisis por intención de tratar modificado, de estos 576 en el grupo apixabán y 579 en el grupo dalteparina. La mediana de edad fue 67 años, 50% sexo masculino, mediana de peso 75kg, TEV o embolismo pulmonar sintomático 80%, y el clearance de creatinina \leq 50 ml/min constituyó 8,9% de la población del grupo apixabán y 10,5% del grupo dalteparina. Los tipos de cáncer en el grupo apixabán fueron: tumor sólido 94,3% (colorrectal 21%, pulmonar 18,2%, mamario 13,7%, genitourinario 11,5%, ginecológico 10,4%, pancreático o hepato biliar 7,6%, gastrointestinal superior 4%, cabeza y cuello 2,4%, tejido óseo/blando 1,9%, melanoma de piel 0,7%, otro 2,8%), y malignidad hematológica 5,7%. El Dr. Agnelli destacó durante la presentación que las características de la población eran muy similares a la práctica cotidiana, encontrándose bien representado el cáncer colorrectal.

El resultado primario de eficacia (TEV recurrente) ocurrió en 32 pacientes del grupo apixabán (5,6%) y en 46 pacientes de grupo dalteparina (7,9%) (HR: 0,63; IC: 0,37-1,07; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,09$ para superioridad). Ocurrió sangrado mayor en 22 pacientes del grupo apixabán (3,8%) y en 23 del grupo dalteparina (4%) (HR: 0,82; IC: 0,40-1,69; $p = 0,6$). Episodios de sangrado mayor gastrointestinal ocurrieron en 11 pacientes del grupo apixabán (1,9%) y en 10 pacientes del grupo dalteparina (1,7%). No existieron episodios de sangrado fatal en el grupo apixabán y existieron dos en el grupo dalteparina. Episodios de sangrado no relevante ocurrieron en 52 pacientes del grupo apixabán (9%) y en 35 del grupo dalteparina (6%) (HR: 1,42; IC: 0,88-2,30), siendo el sangrado en el sistema genitourinario y en las vías aéreas superiores, la razón primaria del aumento de la incidencia en el grupo apixabán. La muerte por cualquier causa al día 210 ocurrió en 135 pacientes en el grupo apixabán (23,4%) y en 153 en el grupo dalteparina (26,4%); en la mayoría asociada al cáncer (85,2% en

el grupo apixabán y 88,2% en el grupo dalteparina). En el análisis de subgrupos se encontró que en los pacientes menores de 65 años existía un mayor beneficio de apixabán sobre dalteparina al prevenir TEV recurrente, lo cual es un generador de hipótesis que será estudiado en el futuro.

Las principales limitaciones del estudio son el tener un diseño abierto, no haber preespecificado como resultado el sangrado gastrointestinal, y no haber incluido, por razones de seguridad, pacientes con tumores y metástasis cerebrales o con leucemia aguda. Al concluir su presentación, el Dr. Giancarlo Agnelli resumió: *“Apixabán no fue inferior a dalteparina para el tratamiento del TEV asociado al cáncer, y no se observó un aumento en el riesgo de sangrado mayor, particularmente gastrointestinal. Los hallazgos del estudio Caravaggio amplían la proporción de pacientes con trombosis asociada al cáncer que son elegibles para el tratamiento con anticoagulantes orales directos, incluidos los pacientes con cáncer gastrointestinal”*.

El editorial que acompañó al artículo en The New England Journal of Medicine, escrito por el Dr. Agnes Lee, destaca que *“la evidencia actual presenta un argumento convincente para agregar apixabán como otra opción anticoagulante para el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer, sin embargo, dada la heterogeneidad de los ensayos clínicos disponibles, no es apropiado concluir que un anticoagulante oral directo es mejor que otro, sin una comparación cabeza a cabeza”*⁽⁴⁾. Por lo que destaca el cuidado que debe tenerse al seleccionar el anticoagulante en este tipo de pacientes, apoyándose en el análisis de una historia clínica detallada, tipo, es-

tadio y tratamiento del cáncer, riesgo de sangrado, medicamentos concomitantes, experiencia personal y valores del paciente.

Dr. Carlos Guamán Valdivieso.
Editor adjunto RUC

Fecha de publicación 30 de marzo de 2020

Bibliografía

1. **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 Sep;78(5):285-91.
2. **Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al.** 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):e566-e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
3. **Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M, Connors J, et al.** Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020 Mar 29; [e-pub]. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
4. **Lee A.** Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism in Cancer. *N Engl J Med* 2020 Mar 29; [e-pub]. doi: 10.1056/NEJMe2004220