



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 052-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE APIXABAN EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ASOCIADA A
CÁNCER**

Documento elaborado según Resolución del Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Jenner Ivan Solis Ricra - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Juana Gomez Morales – directora, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Dr. José Untama Flores, especialista en Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de apixabán en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 052-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de apixabán en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el médico José Untama Flores, especialista en Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico apixabán no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión con el médico José Untama Flores, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. En la reunión se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Paciente adulto con enfermedad tromboembólica venosa ¹ asociada a cáncer
Intervención	Apixabán (vía oral) ²
Comparador	Enoxaparina o dalteparina (vía subcutánea)
Desenlaces	Mortalidad Resolución de la enfermedad tromboembólica venosa Recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa ³ Sangrado mayor ⁴ Eventos adversos Calidad de vida

¹Confirmada con técnicas de imágenes estándares (venografía, pletismógrafo de impedancia, ecografía compresiva de pierna entera, ecografía compresiva proximal) y tomografía con angiografía pulmonar (CTPA) o ventilación/perfusión scan (V/Q scan), o ambos. Incluye a trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar

²10 mg 2v/d por primeros 7 días, luego 5mg 2v/día por 3 -6 meses

³ Trombosis venosa profunda clínicamente presente y confirmada con técnicas de imágenes, incluyendo eco venas pierna proximal o prueba dímero-D, o ambos; o trombosis pulmonar clínicamente presente y confirmada con tomografía con angiografía pulmonar (CTPA) o ventilación/perfusión scan (V/Q scan), o ambos.

⁴Según definición de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH); Schulman 2005

II. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una afección que ocurre cuando se forma un coágulo de sangre en una vena (Horsted et al., 2012). Se estima que el 20 % de los pacientes con cáncer desarrollan ETV y que esta prevalencia puede aumentar de acuerdo al tipo de cáncer y a la edad del paciente (Abu Zaanona y Mantha 2025). La ETV asociada a cáncer está relacionada con un empeoramiento de la supervivencia, morbilidad, necesidad de hospitalización y un retraso o interrupción de las terapias sistemáticas para el cáncer (Khorana et al., 2022). En pacientes con cáncer, la ETV es la segunda causa de muerte luego del cáncer (Abdulla et al., 2020).

La ETV incluye a la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP). La TVP en pacientes con cáncer afecta principalmente las venas de las extremidades inferiores, y suele presentarse como hinchazón dolorosa y enrojecimiento de la extremidad afectada (Donadini y Ageno 2011; Khorana et al., 2022). Por otro lado, los síntomas comunes del EP incluyen disnea, dolor torácico que empeora con la inspiración, tos, ortopnea, dolor o hinchazón en la pantorrilla y hemoptisis (Dave y Khorana 2024).

La terapia anticoagulante es el pilar del tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. En la elección del anticoagulante más adecuado para el paciente se debe tener en consideración el tipo de tumor, el riesgo de sangrado, la tolerabilidad gastrointestinal y la presencia de interacciones farmacológicas (Khorana et al., 2022). Asimismo, se deben valorar las preferencias, valores y la esperanza de vida del paciente, la evolución del cáncer y los cambios en el tratamiento oncológico (Khorana et al., 2022).

En la actualidad existen tres diferentes tipos de anticoagulantes disponibles para el tratamiento de la ETV: los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina; las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como la enoxaparina y la dalteparina; y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) que pueden ser inhibidores del factor Xa, como apixabán, e inhibidores de trombina directos (Abu Zaanona y Mantha 2025). Los HBPM se administran por inyección subcutánea e inhiben la coagulación mediante la activación de la anti-trombina III que inhibe al factor Xa, a diferencia de los ACOD que inhibe directamente proteínas específicas en la cascada de coagulación (Patel y Varacallo 2025; Julia y James 2017).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con ETV asociada a cáncer tienen disponible el uso de dos HBPM, enoxaparina y la dalteparina. No obstante, los especialistas de la institución sugieren que apixabán representa una opción terapéutica para el tratamiento de la ETV asociada a cáncer, al ofrecer una vía de administración distinta a la actualmente utilizada (subcutánea) con HBPM, que puede mejorar desenlaces clínicos relevantes como recurrencia a ETV, sangrado mayor, calidad de vida, eventos adversos. En este contexto, ante la ausencia del apixabán en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita

la evaluación de la eficacia y seguridad del apixabán para pacientes adultos con enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer.

Apixabán cuenta con autorización de comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA *por sus siglas en inglés*) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA *por sus siglas en inglés*), desde el 2014, para el tratamiento de pacientes adultos con TVP y EP, y para la reducción del riesgo de recurrencia de TVP y EP en pacientes adultos (FDA 2025; EMA 2025).

En Perú, apixabán cuenta con 44 registros sanitarios aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización, descritos en la Tabla 2. Apixabán bajo la denominación de ELIQUIS® se encuentra indicado para el tratamiento y la prevención de la TVP y EP en pacientes adultos (DIGEMID 2017). La posología de apixabán como tratamiento de TVP y EP es de dos comprimidos de 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días, y después un comprimido de 5mg dos veces al día (DIGEMID 2017).

Tabla 2. Registro sanitario de apixabán en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación
ELIQUIS 5 mg	EE00150	PFIZER S.A.	Comprimido recubierto
MANTIXA 5 5 mg	EE04942	MEGA LABS LATAM S.A.	Comprimido recubierto
MANTIXA 2,5 2,5 mg	EE04943	MEGA LABS LATAM S.A.	Comprimido recubierto
ELIQUIS 2.5 mg	EE05755	PFIZER S.A.	Comprimido recubierto
ATRERAN 2,5 2,5 mg	EE07720	MEGA LABS LATAM S.A.	Comprimido recubierto
ATRERAN 5 5 mg	EE07721	MEGA LABS LATAM S.A.	Comprimido recubierto
ELIQUIS 2.5 mg	EE09010	PFIZER S.A.	Comprimido recubierto
APIXAPHARM 2.5 mg	EE09109	OQCORP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - OQCORP S.A.C.	Tableta recubierta
ELIQUIS 5 mg	EE09170	PFIZER S.A.	Comprimido recubierto

APIXAPHARM 5 mg	EE09280	OQCORP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - OQCORP S.A.C.	Tableta recubierta
APITHROMB 2.5 2.5 mg	EE10826	MSN LABS PERU S.A.C.	Tableta recubierta
APITHROMB 5 5 mg	EE10827	MSN LABS PERU S.A.C.	Tableta recubierta
APITENA 2,5 2,5 mg	EE11065	TECNOFARMA S.A.	Comprimido recubierto
APITENA 5 5 mg	EE11066	TECNOFARMA S.A.	Comprimido recubierto
ABATIXENT 5 mg	EE11326	H REPS S.A.C.	Tableta recubierta
ABATIXENT 2.5 mg	EE11327	H REPS S.A.C.	Tableta recubierta
APIXABAN 5 mg	EE11441	SUPPORT AND REPRESENTATION PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta
APIXABAN 2.5 mg	EE12169	SUPPORT AND REPRESENTATION PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta
APIXARIS 2.5 mg	EE12191	PHARMARIS PERU S.A.C.	Comprimido recubierto
APIXARIS 5 mg	EE12210	PHARMARIS PERU S.A.C.	Comprimido recubierto
EZIMIVA 2.5 mg	EE12400	FARMACEUTICA CONTINENTAL E.I.R.L.	Tableta recubierta
GENCIA 2.5 mg	EE12416	ELEA PERU S.A.C.	Comprimido recubierto
EZIMIVA 5 mg	EE12420	FARMACEUTICA CONTINENTAL E.I.R.L.	Tableta recubierta
GENCIA 5 mg	EE12596	ELEA PERU S.A.C.	Comprimido recubierto
AXAVER 5 mg	EE12965	EMCURE PHARMA PERU SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	Tableta recubierta
AXAVER 2.5 mg	EE12967	EMCURE PHARMA PERU SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	Tableta recubierta

ELIXIBAN 2.5 2.5 mg	EE13026	SEVEN PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta
ELIXIBAN 5 5 mg	EE13027	SEVEN PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta
APIVITAE 5 mg	EE13145	GALENICUM VITAE PERU S.A.C.	Tableta recubierta
APIXABAN 2.5 mg	EE13184	MSN LABS PERU S.A.C.	Tableta recubierta
APIXABAN 5 mg	EE13185	MSN LABS PERU S.A.C.	Tableta recubierta
VIXABAN 2.5 2.5 mg	EE14067	QUALIS PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta
VIXABAN 5 5 mg	EE14068	QUALIS PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta
APIXABAN 2.5 mg	EE14083	FARMACHIF S.R.L.	Tableta recubierta
APIVITAE 2.5 mg	EE14143	GALENICUM VITAE PERU S.A.C.	Tableta recubierta
APILTOX 2.5 2.5 mg	EE14171	THE TATVA GROUP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA-THE TATVA GROUP S.A.C.	Tableta recubierta
APILTOX 5 5 mg	EE14172	THE TATVA GROUP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA-THE TATVA GROUP S.A.C.	Tableta recubierta
APLIXA 2.5 mg	EE14344	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.A.C.	Tableta recubierta
APLIXA 5 mg	EE14345	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.A.C.	Tableta recubierta
VASOFLEX 2.5 mg	EE14619	LABORATORIOS BAGO DEL PERU S.A.	Tableta recubierta
VASOFLEX 5 mg	EE14632	LABORATORIOS BAGO DEL PERU S.A.	Tableta recubierta

Tabla 3. Comparación de costos de tratamiento

Medicamento presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada*	Costo de tratamiento del primer mes**(S/)	Costo de tratamiento por 6 meses**(S/)
Apixabán 5 mg	2.00*	20 mg/día (primera semana) seguido de 10 mg/día	148.00	748.00
Dalteparina 5,000 UI	38.5‡	200 IU/Kg día (primer mes) luego 150 IU/Kg día	3,465.00	15,015.00
Enoxaparina 40 mg	18.00†	1mg/Kg 2 veces/día (10 días) luego 1.5 mg/Kg/día	1,800.00	9,900.00
Enoxaparina 60 mg	9.30+		651.00	3,441.00
Enoxaparina 80 mg	26.00#		1,560.00	9,360.00

* Considerando un esquema de tratamiento para un paciente con peso de 65 kg.

**Considerando meses de 30 días calendario.

‡ Obtenido del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Fecha de consulta 15 de setiembre del 2025

† Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 20 de mayo del 2025.

+ Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 09 de setiembre del 2025.

Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 05 de mayo del 2025.

Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 05 de setiembre del 2025.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de apixabán para el tratamiento de pacientes adultos con ETV asociada a cáncer.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), *Canadian Medical Association* (CMA), *American College of Physicians* (ACP): *Clinical Practice Guidelines*, *Registered Nurses Association of Ontario* (RNAO), *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *The European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Society of*

Hematology (ASH), *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *World Federation of Hemophilia (WFH)*, *Nordic Hemophilia Council (NHC)* y la *International HTA Database*, y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases *The Guidelines International Network (GIN)* y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health (NIH)* para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

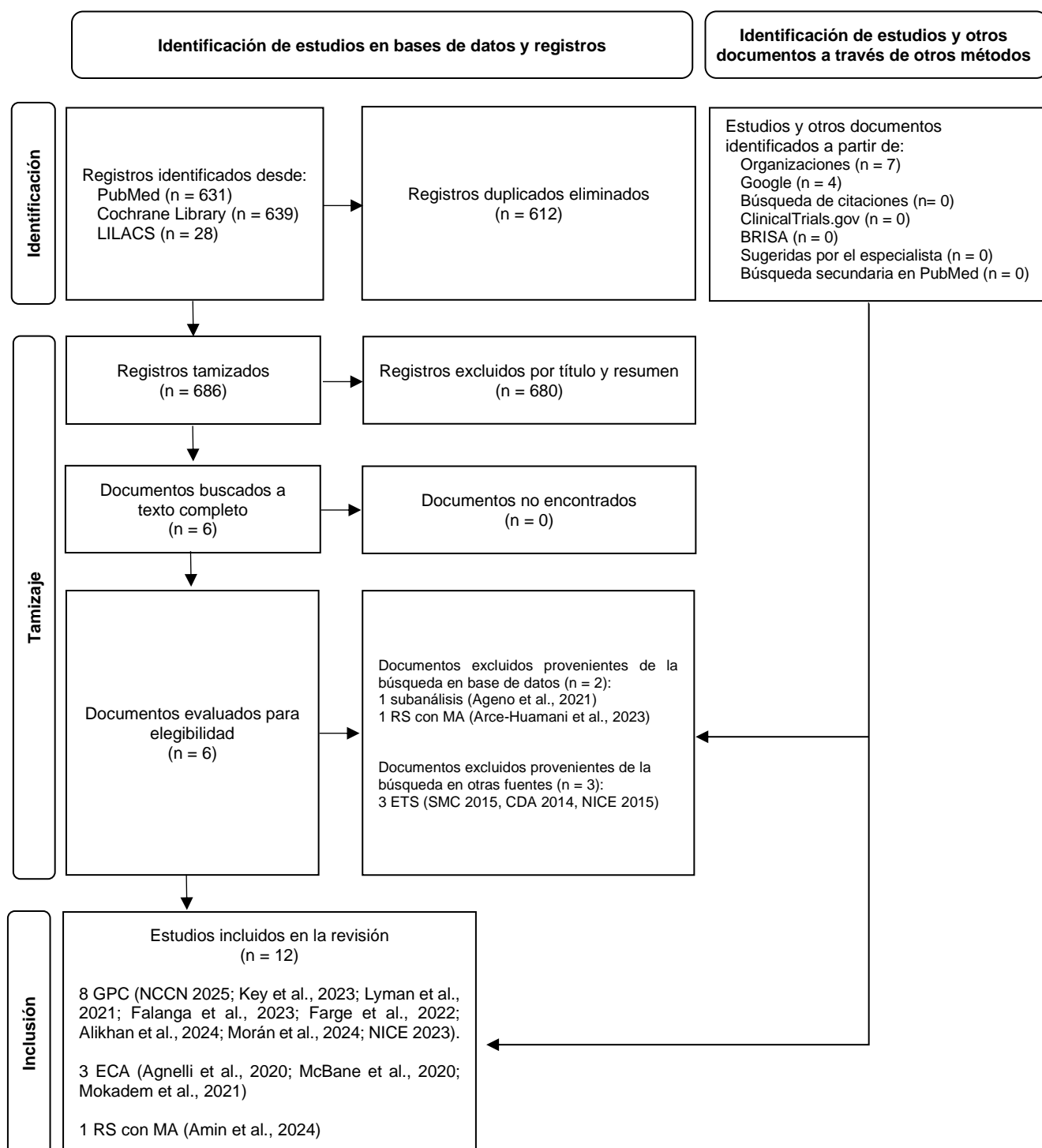
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que abordaron la pregunta PICO del presente dictamen. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*; para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*; y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de *Cochrane*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de las fuentes de evidencia encontradas.



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron ocho GPC. Estas fueron desarrolladas por la NCCN (NCCN 2025), ASCO (Key et al., 2023), ASH (Lyman et al., 2021), ESMO (Falanga et al., 2023), la *International Initiative on Thrombosis and Cancer* (ITAC) (Farge et al., 2022), la *British Society for Haematology* (BSH) (Alikhan et al., 2024), la *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) (Morán et al. 2024) y NICE (NICE 2023). Además, se incluyeron tres ECA de fase 3: CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020), ADAM-VTE (McBane et al., 2020) y el estudio de Mokadem (Mokadem et al., 2021); y una RS con MA de ECA (Amin et al., 2024).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La guía de la NCCN 2025 se enfocó en la ETV asociada a cáncer. La GPC recomienda el uso de ACOD y HBPM, entre otras opciones, para el tratamiento de pacientes con ETV asociado a cáncer. La guía señala que en los pacientes sin lesiones gástricas o gastroesofágicas el tratamiento de preferencia son los ACOD (Categoría de preferencia: Intervención preferente¹). Dentro de los ACOD, el NCCN recomienda el uso de apixabán para el tratamiento de TVP y EP (Recomendación de categoría 1²). En contraposición, en pacientes con lesiones gástricas o gastroesofágicas la GPC considera a HBPM, como el tratamiento de preferencia, dentro de los cuales recomienda el uso de dalteparina con el más alto nivel de evidencia (Recomendación de categoría 1²). Sin embargo, haciendo una distinción entre los ACOD, la guía afirma que apixabán podría ser más seguro que edoxaban o rivaroxabán (no disponibles en EsSalud) en pacientes con lesiones gastroesofágicas, basado en evidencia de baja calidad (Recomendación de categoría 2B³) y sin indicar el nivel de preferencia.

Adicionalmente, la guía alcanza recomendaciones sobre la duración del tratamiento que incluyen: 1) la duración del tratamiento con anticoagulantes sea de al menos tres meses o mientras dure el cáncer activo o la terapia contra el cáncer; 2) para pacientes con TVP o EP no asociadas al catéter, se recomienda la anticoagulación indefinida mientras el cáncer esté activo, en tratamiento o si persisten los factores de riesgo de recurrencia; 3) para pacientes con TVP sintomática asociada al catéter, considerar el tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses o mientras el catéter esté colocado; 4) los proveedores deben continuar discutiendo con los pacientes los riesgos/beneficios de la anticoagulación para determinar la duración adecuada de la terapia; 5) reconsiderar el papel de la terapia anticoagulante cerca del final de la vida (Recomendaciones de categoría 2A⁴).

¹ Intervenciones que se basan en eficacia, seguridad, y evidencia superior; y, cuando es apropiado, la asequibilidad.

² Basado en evidencia de alto nivel (≥ 1 ECA de fase 3 o metaanálisis de alta calidad y robustos, con consenso uniforme de la NCCN (soporte del panel $\geq 85\%$) de que la intervención es apropiada.

³ Basado en evidencia de nivel inferior, con consenso de la NCCN ($\geq 50\%$, pero $< 85\%$ de apoyo del Panel) de que la intervención es apropiada

⁴ Basado en evidencia de nivel inferior, con consenso uniforme de la NCCN ($\geq 85\%$ de apoyo del Panel) de que la intervención es apropiada.

En la guía también se recomienda que en la selección del tratamiento deben tenerse en cuenta los siguientes factores: insuficiencia renal (Depuración de creatinina [CrCl] < 30 mL/min), enfermedad hepática (transaminasas o bilirrubina elevadas, insuficiencia hepática Child-Pugh B y C, o cirrosis), estado del paciente (hospitalización/ambulatorio), aprobación de la FDA, costo, preferencia del paciente, facilidad de administración, monitorización, evaluación del riesgo de sangrado, y la capacidad de revertir la anticoagulación (Recomendaciones de categoría 2A).

La recomendación de la NCCN de uso de apixabán se basó en 4 ECA que fueron el AMPLIFY que comparó apixabán versus enoxaparina (Agnelli et al., 2015), el ensayo ADAM VTE que comparó apixabán versus dalteparina (McBane et al., 2020), el ensayo AVERT que comparó apixabán versus placebo (Carrier et al., 2019) y el ensayo CARAVAGGIO que comparó apixabán versus dalteparina (Agnelli et al., 2020; Ageno et al., 2021).

En el análisis crítico de la GPC de la NCCN se advierte que la revisión de la evidencia declarada por la GPC se realizó en una sola base de datos, no se presenta la estrategia de búsqueda, y no se brinda información sobre el periodo de tiempo en el que se realizó la búsqueda de la evidencia. Además, tampoco se describen las limitaciones y las fortalezas de la evidencia analizada. En relación con el conflicto de interés, 8 de los 43 autores (31 %) reportaron haber participado en las juntas de apoyo a la investigación clínica o de monitoreo de seguridad de datos, haber realizado asesorías científicas, consultorías o asesorías promocionales para Bristol Myers y Pfizer, fabricantes de apixabán.

La GPC de ASCO 2023 es una actualización de la guía del 2019 y aborda la profilaxis y el manejo de la ETV en pacientes con cáncer. La GPC brinda tres recomendaciones para el tratamiento de la ETV asociada a cáncer: 1) la anticoagulación inicial puede incluir HBMP o apixabán, entre otras opciones (Fuerza de recomendación: fuerte⁵; nivel de evidencia: alto⁶); 2) para la anticoagulación a largo plazo, la GPC recomienda a HBPM o ACOD (apixabán o rivaroxaban) por al menos 6 meses siendo estos (HBPM y ACOD) preferidos respecto a los antagonistas de vitamina K, debido a mejor eficacia. Señala que hay reducción de la trombosis recurrente, aunque con incremento del riesgo de sangrado no mayor y clínicamente relevante con los inhibidores directos del factor Xa comparado con HBPM. Por ello los inhibidores directos del factor Xa deben ser usados con cautela en pacientes con cáncer gastrointestinal y genitourinario y otros

⁵ Existe un alto grado de confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en:

(a) evidencia sólida de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan los perjuicios); (b) resultados consistentes, con excepciones mínimas o nulas; (c) preocupaciones mínimas o nulas sobre la calidad del estudio; y/o (d) el grado de acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión bibliográfica y los análisis de la guía) también pueden justificar una recomendación sólida.

⁶ Se tiene alta confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (p. ej., balance de beneficios versus daños) y es muy poco probable que investigaciones adicionales cambien la magnitud o la dirección de este efecto neto.

escenarios con alto riesgo de sangrado de mucosas (Fuerza de recomendación: fuerte⁷; nivel de evidencia: alto⁸); y 3) en pacientes con neoplasias malignas primarias o metastásicas del sistema nervioso central y ETV establecida, la GPC indica ofrecer anticoagulación como se describe para otros pacientes con cáncer, aunque persisten incertidumbres sobre la elección de los agentes y la selección de los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse (Recomendación basada en consenso informal; Fuerza de recomendación moderado⁹; nivel de evidencia bajo¹⁰).

La formulación de estas recomendaciones se basaron en tres ECA que compararon el uso de apixabán versus dalteparina, CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020) y ADAM VTE (McBane et al., 2020), y, versus enoxaparina (Mokadem et al., 2021).

En el análisis crítico de la GPC se observó que, 3 de los 15 autores (31 %) reportaron haber participado en las juntas de apoyo a la investigación clínica o de monitoreo de seguridad de datos, haber realizado asesorías científicas, consultorías o asesorías promocionales para Bristol Myers y Pfizer, fabricantes de apixabán.

La guía de la ASH brinda dos recomendaciones respecto al uso de ACOD en comparación con HBPM, que se diferenciaron en el periodo de tratamiento. Respecto al tratamiento inicial (5 a 10 días) la GPC sugiere el uso de ACOD (apixabán o rivaroxabán) o HBPM en pacientes con cáncer activo y ETV (Recomendación condicional¹¹; certeza de evidencia muy baja¹²); mientras que para el tratamiento a corto plazo (3-6 meses) la GPC sugiere el uso de ACOD (apixabán, edoxaban, o rivaroxaban) sobre HBPM (Recomendación condicional¹¹; certeza de evidencia baja¹³). Adicionalmente, los autores de la guía remarcan que los ACOD deben usarse con cautela en pacientes con cáncer gastrointestinales debido al alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

⁷ Existe un alto grado de confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en:

(a) evidencia sólida de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan los perjuicios); (b) resultados consistentes, con excepciones mínimas o nulas; (c) preocupaciones mínimas o nulas sobre la calidad del estudio; y/o (d) el grado de acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión bibliográfica y los análisis de la guía) también pueden justificar una recomendación sólida.

⁸ Se tiene alta confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (p. ej., balance de beneficios versus daños) y es muy poco probable que investigaciones adicionales cambien la magnitud o la dirección de este efecto neto.

⁹ Existe una confianza moderada en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en:

(a) evidencia sólida de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan los perjuicios); (b) resultados consistentes con pocas o mínimas excepciones; (c) preocupaciones mínimas o mínimas sobre la calidad del estudio; y/o (d) el grado de acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión bibliográfica y los análisis de la guía) también podrían justificar una recomendación moderada.

¹⁰ Se tiene poca confianza en que la evidencia disponible refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Investigaciones posteriores podrían cambiar la magnitud o dirección de este efecto neto.

¹¹ Para los investigadores: Es probable que esta recomendación se fortalezca (para futuras actualizaciones o adaptaciones) mediante investigaciones adicionales. Una evaluación de las condiciones y criterios (y los juicios, la evidencia de investigación y las consideraciones adicionales relacionados) que determinaron la recomendación condicional (en lugar de la firme) ayudará a identificar posibles lagunas en la investigación.

¹² Se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

¹³ Se tiene poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

La recomendación sobre el tratamiento inicial se sustentó en dos ECA (McBane et al., 2020; Young et al., 2018), de los cuales solo el de ADAM VTE evaluó el uso de apixabán (McBane et al., 2020), mientras que el de SELECT-D evaluó a otro ACOD (Young et al., 2018). A partir de estos dos ECA, los autores evaluaron los beneficios y daños de los ACOD en comparación con HBPM. En el análisis de beneficios, los autores consideraron que los ACOD, en comparación con los HBPM, pueden reducir el riesgo de recurrencia del ETV y sangrado mayor. Sin embargo, juzgaron que la evidencia era muy incierta y que el efecto era muy pequeño (para ETV recurrente: $RR = 0.20$ IC95 %: 0.01 a 4.04; para hemorragia mayor: $RR = 0.33$ IC95 %: 0.01 a 8.13). De igual forma, en el análisis de daños encontraron que los ACOD pueden incrementar la mortalidad, aunque consideraron que la evidencia era muy incierta y que el efecto era muy pequeño (mortalidad: $RR = 3.00$ IC95 %: 0.12 a 73.21; con solo 1 muerte reportada en el grupo de ACOD [$n = 348$] y 0 eventos ocurridos en el grupo de HBPM [$n = 345$]). Los autores establecieron que la certeza en estos estimados era muy baja, debido a que ambos ECA fueron de etiqueta abierta, en el ECA ADAM VTE no se detalló el proceso de aleatorización, y la alta imprecisión por el bajo número de eventos. De esta manera, ante la ausencia de un beneficio neto de una opción de tratamiento sobre la otra, así como el costo variable y la ausencia de datos sobre la relación costo-efectividad, el panel elaborador de la guía recomendó que los ACOD y los HBPM pueden ser consideradas alternativas para el tratamiento inicial.

Por otro lado, la recomendación sobre el tratamiento a corto plazo se sustentó en cuatro ECA (Young et al., 2018; Agnelli et al., 2020; Raskob et al., 2018; McBane et al., 2020), de los cuales, tanto el ECA de ADAM VTE como el de Caravaggio evaluaron el uso de apixabán (McBane et al., 2020; Agnelli et al., 2020). En el análisis de beneficios, la guía consideró que los ACOD (apixabán, edoxaban y rivaroxaban) en comparación con HBPM, pueden reducir la recurrencia de ETV, TVP y EP y juzgaron que los efectos eran moderados (recurrencia de ETV: $RR = 0.62$ IC95 %: 0.43 a 0.90; recurrencia de TVP: $RR = 0.62$ IC95 %: 0.38 a 0.99; recurrencia de EP: $RR = 0.71$ IC95 %: 0.49 a 1.02) y la certeza era baja. En el análisis de daños consideraron que los ACOD (apixabán, edoxaban y rivaroxaban) en comparación con HBPM, pueden aumentar el sangrado mayor; pero, juzgaron que los efectos observados eran pequeños (sangrado mayor: $RR = 1.31$ IC95 %: 0.83 a 2.02) y la certeza, baja. Además, señalaron que el riesgo de sangrado asociado a los ACOD parece variar con el tipo de cáncer y el tipo de ACOD, con un riesgo en pacientes con cáncer gastrointestinal de tres a cuatro veces mayor (Peris et al., 2016). Los autores establecieron que la certeza en los estimados de los desenlaces de beneficios y daños era baja, debido a que los ECA fueron de etiqueta abierta y no detallaron el proceso de aleatorización, y a la alta imprecisión en los IC95 % de los estimados de mortalidad, recurrencia de EP y sangrado mayor (cruzaban o estaban cercanos a 1). De esta manera, debido a que los autores consideraron que existía la probabilidad de un balance favorable entre los efectos deseados e indeseados, sumado a la incertidumbre en la relación costo-efectividad, el panel elaborador de la

guía recomendó el uso de los ACOD sobre los HBPM para el tratamiento en el corto-plazo.

En el análisis crítico de la GPC se observó que, respecto al análisis de desenlaces para el tratamiento a corto plazo y su horizonte temporal, de los cuatro ensayos incluidos, tres tuvieron un horizonte de seis meses. Entre ellos los dos que evaluaron apixabán fueron ADAM VTE y CARAVAGGIO, mientras que solo el ECA de Raskob 2018, con edoxabán, se extendió a 12 meses. Sin embargo, aunque la pregunta clínica de la GPC plantea explícitamente el tratamiento en el corto plazo (3–6 meses), en las tablas de *Summary of Findings* disponibles únicamente en la plataforma GRADEpro, y no en la GPC publicada, los desenlaces se presentan a 12 meses, lo que introduce evidencia indirecta en el análisis global. No obstante, el panel calificó este dominio como no serio, considerando que la mayor parte de la evidencia proviene de estudios con seis meses de seguimiento, correspondientes al horizonte clínico de interés. Además, 10 de los 16 autores (31 %) reportaron haber participado en las juntas de apoyo a la investigación clínica o de monitoreo de seguridad de datos, haber realizado asesorías científicas, consultorías o asesorías promocionales para Bristol Myers y Pfizer, fabricantes de apixabán. Sin embargo, la GPC declaró el manejo de conflictos de interés sobre la formulación de recomendaciones mediante la recusación de los miembros con conflictos financieros.

La guía de ESMO del 2023 brinda recomendaciones para el tratamiento de ETV asociada a cáncer de acuerdo con tres fases que se dividen en aguda (primeros 5 a 10 días luego del diagnóstico), a largo plazo (primeros 3 a 6 meses) y prolongada (mayor a 6 meses). En la fase aguda se recomienda el uso de HBPM o apixabán, entre otras opciones (Grado de recomendación A¹⁴; nivel de evidencia I¹⁵). En la fase de largo plazo se recomienda el uso de HBPM o apixabán, entre otras opciones, que se prefieren a los antagonistas de la vitamina K (Grado de recomendación A¹⁴; nivel de evidencia I¹⁵). En la fase prolongada se recomienda el uso de HBPM o apixabán, entre otras opciones, en pacientes con cáncer activo, en quienes el riesgo de trombosis recurrente es mayor y puede superar al de hemorragia (Grado de recomendación B¹⁶; nivel de evidencia III¹⁷). En esta misma fase la GPC señala que el perfil riesgo-beneficio de la terapia anticoagulante debe evaluarse periódicamente para asegurar un balance favorable (Grado de recomendación C¹⁸; nivel de evidencia IV¹⁹).

Adicionalmente, la GPC de ESMO emitió recomendaciones específicas sin diferenciar fases de la ETV asociada a cáncer. En pacientes con cáncer gastrointestinal luminal, la GPC señala que se prefiere la HBPM para el tratamiento de la ETV asociada a cáncer

¹⁴ Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.

¹⁵ Evidencia de al menos un ensayo clínico grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.

¹⁶ Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente es recomendado.

¹⁷ Estudios de cohorte prospectivos

¹⁸ Evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.

¹⁹ Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de caso-control

y que consideraciones similares podrían aplicarse a pacientes con cáncer urotelial (Grado de recomendación B¹⁶; nivel de evidencia II²⁰). Asimismo, en pacientes con cáncer gastrointestinal luminal, el uso de inhibidores orales del factor Xa debe considerar las preferencias del paciente (Grado de recomendación C¹⁸; nivel de evidencia IV¹⁹). Finalmente, la GPC señala que, en pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, como aquellos con úlceras gastroduodenales activas o pacientes que reciben inhibidores o inductores potentes de la glicoproteína P y del CYP3A4, se prefiere la HBPM (Grado de recomendación B¹⁶; nivel de evidencia IV¹⁹). El panel de autores reconoce que la evidencia disponible sobre las interacciones farmacológicas entre los inhibidores directos del factor Xa y la terapia antineoplásica sistémica es limitada.

Dentro de la evidencia que sustentó las recomendaciones de la GPC de ESMO para el tratamiento de la ETV asociada a cáncer en la fase aguda y de largo plazo, se incluyeron tres y cinco ECA, respectivamente. De estos, solo los ECA de ADAM VTE (McBane et al., 2020) y CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020) evaluaron el uso de un HBPM (dalteparina) versus apixabán. En el caso de las recomendaciones para la fase prolongada, la GPC utilizó una RS con MA que analizó estudios que evaluaron anticoagulantes en periodos mayores a 6 meses (Moik et al., 2022), un ECA que evaluó un HBPM no disponible en EsSalud (Napolitano et al., 2014), los resultados a los 12 meses del ECA SELECT-D (Marshall et al., 2020), un estudio observacional (Jara-Palomares et al., 2018), y en un análisis exploratorio del ECA HOKUSAI-VTE (Di Nisio et al., 2019). Es importante señalar que ninguno de estos estudios analizó la comparación objeto del presente dictamen que considera apixabán versus HBPM. Adicionalmente, los autores de la guía señalan que, los pacientes con cáncer fueron excluidos de los estudios que evaluaron el uso de dosis reducidas de apixabán para el tratamiento de la ETV luego de 6 meses de anticoagulación, razón por la que la eficacia y seguridad de este ACOD en pacientes requiere más estudios.

En el análisis crítico de la GPC se observó que, en la publicación no se presenta la estrategia de búsqueda usada para la RS, ni se indican las bases de datos que se revisaron, ni se indica que la guía haya sido revisada por un experto externo. Además, no se observa una relación explícita entre la recomendación de uso de apixabán para el tratamiento en la fase prolongada y la evidencia descrita en el documento. En relación con el conflicto de interés, 8 de los 14 autores (31 %) reportaron haber participado en las juntas de apoyo a la investigación clínica o de monitoreo de seguridad de datos, haber realizado asesorías científicas, consultorías o asesorías promocionales para Bristol Myers y Pfizer, fabricantes de apixabán.

²⁰ Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o metaanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.

La guía de la ITAC 2022, al igual que la guía de ESMO, brinda recomendaciones para la ETV asociada a cáncer de acuerdo con el tiempo desde el diagnóstico: inicial (hasta 10 días), temprano (hasta 6 meses) y en el largo plazo (mayor a 6 meses).

Para el tratamiento inicial la GPC recomienda la HBPM cuando el aclaramiento de creatinina es ≥ 30 ml/min (Fuerza de recomendación nivel 1²¹; nivel de evidencia A²²). Asimismo, para pacientes que no presentan un alto riesgo de sangrado gastrointestinal o genitourinario recomienda que, rivaroxabán o apixabán (en los primeros 10 días), o edoxabán (iniciado después de al menos 5 días de anticoagulación parenteral) también se pueden utilizar cuando el aclaramiento de creatinina es ≥ 30 ml/min (Fuerza de recomendación nivel 1²³; nivel de evidencia A²⁴).

Para el tratamiento temprano y en el largo plazo la GPC recomienda los ACOD como apixabán para pacientes con cáncer cuando el aclaramiento de creatinina es ≥ 30 ml/min y en ausencia de interacciones farmacológicas fuertes o alteración de la absorción gastrointestinal (Fuerza de recomendación nivel 1²⁵; nivel de evidencia A²⁶). La GPC señala que se debe tener precaución en pacientes con neoplasias malignas del tracto gastrointestinal, especialmente del tracto gastrointestinal superior, ya que los datos disponibles muestran un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal con edoxabán y rivaroxabán. Además, la GPC recomienda usar HBPM o ACOD durante un mínimo de 6 meses para tratar la ETV establecida en pacientes con cáncer (Fuerza de recomendación nivel 1²⁷; nivel de evidencia A²⁸). Finalmente, la GPC indica que después de 6 meses, la interrupción o continuación de la anticoagulación (HBPM, ACOD o antagonistas de la vitamina K) debe basarse en la evaluación individual de la relación beneficio-riesgo, la tolerabilidad, la disponibilidad del fármaco, la actividad del cáncer y las preferencias del paciente. Esta última indicación no se formuló como una recomendación formal.

La GPC incorporó evidencia que actualizó su recomendación previa (versión del 2019) sobre el uso de ACOD versus HBPM en pacientes con ETV y que sustentó las recomendaciones de tratamiento en la fase inicial. La evidencia consistió en cuatro ECA. Estos fueron el ensayo de ADAM VTE (McBane et al., 2020), CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020), CASTA-DIVA (Planquette et al., 2022) y CANVAS (Schrage et al., 2021). De ellos solo los dos primeros ECA evaluaron el uso de apixabán. El panel elaborador de la GPC consideró que estos ECA sugieren que los ACOD son no inferiores a HBPM al evaluar desenlaces de recurrencia de ETV y mortalidad, razón por la que actualizaron la recomendación de la versión de la GPC del 2019, pasando de una recomendación

²¹ El panel confía en que los efectos beneficiosos de la adhesión a una recomendación superan los efectos indeseables.

²² Es muy poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

²³ El panel confía en que los efectos beneficiosos de la adhesión a una recomendación superan los efectos indeseables.

²⁴ Es muy poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

²⁵ El panel confía en que los efectos beneficiosos de la adhesión a una recomendación superan los efectos indeseables.

²⁶ Es muy poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

²⁷ El panel confía en que los efectos beneficiosos de la adhesión a una recomendación superan los efectos indeseables.

²⁸ Es muy poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

1B a 1A. Por su parte, la evidencia que comparó el uso de ACOD versus HBPM y sustentó las recomendaciones para el tratamiento temprano y en el largo plazo provino de los ECA de CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020), CASTA-DIVA (Planquette et al., 2022) y CANVAS (Schrag et al., 2021); y de 11 RS con MA (Moik et al., 2020; Giustozzi et al., 2020; Samaranayake et al., 2022; Haykal et al., 2020; Dong et al., 2021; Elbadawi et al., 2021; Camilli et al., 2020; Mulder et al., 2020; Sabatino et al., 2020; Desai et al., 2020; Yan et al., 2020) que incluyeron a los ECA HOKUSAI-VTE (Raskob et al., 2018), SELECT-D (Young et al., 2018), ADAM VTE (McBane et al., 2020) y CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020) y compiló información de 2894 pacientes. Los autores indican que la evidencia mostró que los ACOD reducen el riesgo de recurrencia del ETV (RR = 0.62 IC95 %: 0.43 a 0.91; no se indica valor p), sin un incremento en el sangrado mayor (RR = 1.31 IC95% 0.83 a 2.08; no se indica valor p). Además, señalan que, 10 de las 11 RS con MA, mostraron que los ACOD están asociados a un incremento sustancial en el riesgo de sangrado no-mayor clínicamente relevante; y que una RS con MA reportó que, en pacientes con cáncer gastrointestinal el uso de ACOD incrementó significativamente el riesgo de sangrado mayor (RR = 2.3 IC95 %: 1.08 a 4.88) en comparación con pacientes que usaban HBPM (Moik et al., 2020).

En el análisis crítico de la GPC se observó que, aunque la GPC declaró utilizar la metodología *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE), las recomendaciones formuladas por la GPC no presentaron evaluación de la certeza de evidencia lo que reduce la transparencia de reporte de la GPC. Además, 11 de los 19 autores (31 %) reportaron haber participado en las juntas de apoyo a la investigación clínica o de monitoreo de seguridad de datos, haber realizado asesorías científicas, consultorías o asesorías promocionales para Bristol Myers y Pfizer, fabricantes de apixabán.

La guía de la BSH del 2024 recomienda que los pacientes con ETV asociada al cáncer (excepto la relacionada con el catéter) deben recibir tratamiento con un inhibidor directo del factor Xa oral o HBPM durante 6 meses inicialmente (Fuerza de recomendación 1²⁹; nivel de evidencia A³⁰). Además, la GPC recomendó continuar la anticoagulación más allá de los 6 meses en pacientes con ETV asociada al cáncer y cáncer activo (Fuerza de recomendación 1²⁹; nivel de evidencia C³¹).

Dentro de la evidencia analizada por los autores para emitir la primera recomendación se incluyeron a tres ECA que evaluaron el uso de apixabán en comparación con HBPM, siendo estos los ensayos de CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020; Ageno et al., 2021), ADAM VTE (McBane et al., 2020), y un ECA que evaluó apixabán versus enoxaparina

²⁹ Se formulan recomendaciones firmes si los médicos están seguros de que los beneficios superan, o no, los riesgos y las cargas. Las recomendaciones de Grado 1 pueden aplicarse uniformemente a la mayoría de los pacientes, y términos como "recomendar", "ofrecer" y "debería" son apropiados.

³⁰ Es muy poco probable que más investigaciones cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

³¹ Es muy probable que futuras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto es posible que cambien la estimación.

(Mokadem et al., 2021). Además, tomaron en cuenta los resultados de una RS con MA de ECA que también incluyó en el MA a los ECA de CARAVAGGIO y ADAM VTE (Frere et al., 2022). Por otro lado, dentro de la evidencia considerada para emitir la segunda recomendación, incluyeron a un MA que evaluó el tratamiento anticoagulante extendido (Moik et al., 2022), el ECA HOKUSAI (Di Nisio et al., 2019) y SELECT-D (Marshall et al. 2020); pero ninguno analizó el uso de apixabán versus HBPM.

En el análisis crítico de la GPC se observó que, la GPC declaró utilizar la metodología *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE). Sin embargo, las recomendaciones formuladas no presentaron evaluación de la certeza de evidencia. Esto reduce la transparencia de reporte de la GPC. Además, se indica que el reporte de los conflictos de interés solo puede ser revisado si se solicita a la BSH. Asimismo, la GPC no presenta un calendario de actualización ni una revisión externa antes de su publicación.

La guía de SEOM 2023 brinda cinco recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con ETV asociado a cáncer de para las fases aguda, largo plazo y fase extendida. Para la fase aguda (hasta 10 días después del diagnóstico), la GPC recomienda el tratamiento de ETV con HBPM o los ACOD (rivaroxabán y apixabán) y que la elección del tratamiento debe individualizarse tras considerar cuidadosamente el riesgo de sangrado y las interacciones farmacológicas (Grado de recomendación A³²; nivel de evidencia I³³).

Para la fase a largo plazo (primeros 3 a 6 meses), la GPC recomienda el uso de HBPM y ACOD (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) como opciones preferidas, donde la elección del tratamiento debe individualizarse tras considerar cuidadosamente el riesgo de sangrado y las interacciones farmacológicas (Grado de recomendación A³⁴; nivel de evidencia I³⁵). En esta misma fase, la GPC recomienda que en pacientes con tumores gastrointestinales/genitourinarios con alto riesgo de sangrado, la HBPM puede ser la primera opción y que apixabán parece tener un mejor perfil de seguridad en comparación con otros ACOD por lo que podría ser una alternativa (Grado de recomendación B³⁶; nivel de evidencia I³⁷). Por otro lado, para la fase extendida (superior a 6 meses) la GPC recomienda la anticoagulación terapéutica durante 6 meses (Grado de recomendación B³⁸; nivel de evidencia I³⁹). Asimismo, la GPC recomienda administrar

³² Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial; muy recomendado.

³³ Evidencia de al menos un gran ensayo controlado aleatorizado de sólida calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad

³⁴ Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial; muy recomendado.

³⁵ Evidencia de al menos un gran ensayo controlado aleatorizado de sólida calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad

³⁶ Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con beneficio clínico limitado; generalmente recomendado

³⁷ Evidencia de al menos un gran ensayo controlado aleatorizado de sólida calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad

³⁸ Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con beneficio clínico limitado; generalmente recomendado

³⁹ Evidencia de al menos un gran ensayo controlado aleatorizado de sólida calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad

anticoagulación prolongada más allá de los 6 meses (fase extendida) según la relación beneficio-riesgo de cada paciente (alto riesgo de recurrencia de ETV, riesgo de complicaciones hemorrágicas, cáncer activo, terapia sistémica y preferencia del paciente), así como considerar el perfil beneficio-riesgo (Grado de recomendación C⁴⁰; nivel de evidencia II⁴¹)

Dentro de la evidencia que sustentó las recomendaciones de tratamiento para la fase aguda y a largo plazo, el único estudio que evaluó el uso apixabán fue el ECA CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020). Los autores, basados en la evidencia encontrada, señalan que los ACOD serían no inferiores a los HBPM en términos de la recurrencia de ETV y podrían ser considerados una opción de tratamiento. Además, indicaron que debido a que no existen estudios que realicen comparaciones entre ACOD, no se emitieron recomendaciones de un ACOD sobre otro. Adicionalmente, para emitir las recomendación de la fase a largo plazo tomaron en cuenta la evidencia proveniente de cinco RS con MA que compararon los ACOD versus HBPM (Mulder et al., 2020; Rossel et al. 2019; Fuentes et al., 2019; Riaz et al., 2022; Frere et al., 2022). En relación con estas RS con MA, los autores señalan que, si bien la mayoría de ellos reportaron una disminución significativa de la ETV recurrente en comparación con dalteparina, existen resultados contradictorios al evaluar los eventos de sangrado mayor, sin diferencias en la mortalidad. Finalmente, la recomendación de la fase extendida se sustentó en estudios que evaluaron el uso de ACOD diferentes a apixabán y HBPM (Jara-Palomares et al., 2018; Lopez-Ruz et al., 2022; Moik et al., 2022; Napolitano et al., 2014; Jara-Palomares et al., 2018; Di Nisio et al., 2019; Marshall et al., 2020; Yamashita et al., 2023).

En el análisis crítico de la GPC se observó que, en la publicación no se indican con claridad los criterios de selección de la evidencia, tampoco se presenta la estrategia de búsqueda usada para la RS, ni se indican las bases de datos que se revisaron. En relación con el conflicto de interés, 2 de los 10 autores (31 %) reportaron haber participado en las juntas de apoyo a la investigación clínica o de monitoreo de seguridad de datos, haber realizado asesorías científicas, consultorías o asesorías promocionales para Bristol Myers y Pfizer, fabricantes de apixabán.

La guía de NICE se enfocó en el diagnóstico y tratamiento en pacientes con TVP o EP proximal con cáncer activo. La GPC recomienda ofrecer a las personas con cáncer activo y TVP o EP proximal confirmada, tratamiento anticoagulante durante 3 a 6 meses y revisar tras este periodo según la necesidad clínica. Al respecto, la GPC recomienda considerar el uso de ACOD para personas con cáncer activo y TVP o EP proximal confirmada y si este fuera no adecuado, la GPC sugiere considerar HBPM sola o HBPM simultáneamente con un antagonista de la vitamina K, durante al menos 5 días, o hasta

⁴⁰ Evidencia insuficiente de eficacia o beneficio que no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.); opcional

⁴¹ Ensayos aleatorizados pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica), o metaanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad comprobada.

que la ratio normalizado internacional⁴² sea de al menos 2.0 en 2 lecturas consecutivas, seguido de un antagonista de la vitamina K en monoterapia. No se indica el nivel de evidencia ni la fuerza de recomendación.

Dentro de la evidencia analizada por el NICE, solo el ECA AMPLIFY-EXT evaluó el uso de apixabán en comparación con HBPM más un antagonista de la vitamina K (Agnelli et al., 2015) Los autores señalan que existe muy poca evidencia disponible sobre la duración del tratamiento para TVP o EP en personas con cáncer activo, y observaron que gran parte de la evidencia evaluaba periodos de tratamiento de seis meses. A pesar de esto último, señalan que algunas personas necesitan tratamientos cortos, y que es una buena práctica determinar la longitud de los tratamientos caso por caso. En relación con los ACOD, los autores de la guía indican que en los estudios que evalúan el uso de apixabán solo un pequeño número de pacientes presentó cáncer activo, y que apixabán sería la opción más costo-efectiva, basado en evidencia económica. Debido a las limitaciones de la evidencia de los ACOD, el grupo elaborador de la GPC no pudo brindar recomendaciones específicas para un ACOD en específico. Finalmente, los autores señalan que la evidencia sugiere que es menos probable que el uso de ACOD resulte en episodios de sangrado en comparación con los HBPM y que las ventajas de usar ACOD radica en que el tratamiento es oral y no requiere monitoreo frecuente que es necesario para otros tipos de tratamientos con anticoagulantes.

En el análisis crítico de la GPC se observó que, la recomendación de uso de ACOD en pacientes con cáncer activo no presenta gradación ni valoración explícita del nivel de evidencia, y la evidencia en la que se sustenta considera como comparación a HBPM junto con antagonistas de la vitamina K, diferente al comparador planteado en el presente dictamen. Además, la guía no declara información sobre los posibles conflictos de interés de los autores.

Se identificaron tres ECA que evaluaron apixabán en pacientes con cáncer activo y ETV. Estos fueron el ensayo de CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020), ADAM VTE (McBane et al., 2020) y el de Mokadem et al., 2020. Aunque todos estos ensayos evaluaron a apixabán y tuvieron un seguimiento de seis meses, tanto el comparador como el diseño de estos difirió. Mientras que los ensayos de CARAVAGGIO y de Mokadem se diseñaron como ECA de no inferioridad, el de ADAM VTE fue de superioridad. Además, CARAVAGGIO y ADAM VTE tuvieron como comparador activo a dalteparina, mientras que el de Mokadem tuvo como comparador a enoxaparina. A continuación, se describen y analizan los ECA en mención.

⁴² Es una medida estandarizada del tiempo de coagulación sanguínea que se utiliza para monitorear a los pacientes que toman antagonistas de la vitamina K como la warfarina y para diagnosticar trastornos hemorrágicos.

El ECA CARAVAGGIO⁴³ fue de fase 3, multicéntrico⁴⁴, de etiqueta abierta, y tuvo el objetivo de evaluar la no inferioridad de apixabán oral frente a dalteparina subcutánea para la prevención de la ETV en 1170 pacientes adultos (> 18 años) con cáncer con alto riesgo de sangrado mayor durante un periodo de seis meses. En la publicación se indica que un panel de expertos independiente evaluó los resultados del estudio sin saber en qué grupo de tratamiento estaba el paciente. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir monoterapia con apixabán (10 mg vía oral 2 veces/día por los primeros 7 días y 5 mg 2 veces/día después) o dalteparina (200 UI/kg una vez al día vía subcutánea por el primer mes, después la dosis fue reducida a 150 UI/kg/día) por 6 meses. La aleatorización se realizó a través de un sistema interactivo de aleatorización basado en la web, y se estratificó según el tipo de ETV (sintomático versus incidental) y la categoría de cáncer (activo vs historia de cáncer). Los autores fijaron una proporción máxima de pacientes que entraron en los estratos de ETV incidental o antecedentes de cáncer en el 20% de la población total del estudio para cada uno de los estratos.

El estudio incluyó de forma consecutiva a pacientes con cáncer y diagnóstico reciente de ETV (TVP y EP) proximal de miembros inferiores sintomática o incidental. La TVP fue considerada proximal, si se localizaba en la vena poplítea o una vena más proximal. Los TVP y EP incidentales fueron eventos detectados por imágenes realizadas por otras razones diferentes a la sospecha de tromboembolismo venoso. El EP incidental ocurrió cuando involucraba a la arteria pulmonar segmental o más proximal. Para este estudio, el cáncer activo se definió como cáncer diagnosticado dentro de los 6 meses previos, cáncer para el cuál el paciente venía recibiendo tratamiento en el momento del reclutamiento o durante los 6 meses previos a la aleatorización, o cáncer metastásico o recurrente localmente avanzado. Los pacientes con historia de cáncer (distinto de cáncer activo) incluía a aquellos con diagnóstico dentro de 2 años antes de su ingreso al estudio. Dentro de los criterios de exclusión se consideró el carcinoma de células basales o escamosas de la piel, tumor cerebral primario, metástasis cerebral conocido o leucemia aguda, pacientes con ECOG III o IV, pacientes con esperanza de vida menor a seis meses, pacientes que hayan recibido HBPM, fondaparinux o heparina no-fraccionada durante más de 72 horas antes de la aleatorización, personas con tres o más dosis de un inhibidor de la vitamina K antes de la aleatorización, entre otros.

El desenlace primario fue la ETV recurrente objetivamente confirmada, la cual incluyó la TVP proximal de los miembros inferiores (sintomático o incidental), TVP sintomática de los miembros superiores y EP (sintomático, incidental o fatal) ocurrido durante un periodo de 6 meses. Dentro de los desenlaces secundarios reportados en el protocolo del estudio se analizaron la recurrencia de ETV sintomática, mortalidad por cualquier

⁴³ ClinicalTrials.gov :NCT03045406

⁴⁴ Países Bajos, Bélgica, Estados Unidos, Polonia, Italia, Reino Unido, Israel, Francia, Portugal, Alemania, y España.

causa y calidad de vida. En la evaluación del perfil de seguridad, se evaluó el desenlace de sangrado mayor⁴⁵.

En relación con el cálculo del tamaño de muestra, la hipótesis del estudio fue que apixabán sería no inferior a dalteparina para el desenlace primario ETV recurrente considerando un margen preespecificado de no inferioridad de 2.00 para el límite superior del intervalo de confianza al 95 % (dos colas) del Hazard Ratio (HR). Se determinó que una muestra de 934 pacientes brindaría una potencia estadística del 80 % para mostrar la “no inferioridad” de apixabán con un valor de alfa (una cola) de 0.025, asumiendo una incidencia a los 6 meses del desenlace primario del 7 % con dalteparina. La muestra se incrementó a 1168 pacientes para compensar una pérdida de hasta el 20 %.

En el análisis estadístico del estudio se emplearon 4 conjuntos de datos, la población *intention-to-treat-modificada* (m-ITT) y la de seguridad que comprendieron a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio; la población *intention-to-treat* (ITT), que comprendió a todos los pacientes aleatorizados; y la población *per-protocol*, que incluyó a todos los pacientes de la ITT que completaron el estudio cumpliendo con el protocolo sin ninguna desviación importante. En el protocolo⁴⁶ del estudio se indica que el desenlace primario se realizaría en la población de m-ITT, con análisis de sensibilidad en las poblaciones de ITT y *per-protocol*, y que los desenlaces secundarios se analizarían con m-ITT.

Los autores emplearon el modelo de riesgos proporcionales de Cox para analizar el tiempo transcurrido hasta el primer evento del desenlace primario a los 6 meses. La evaluación del desenlace primario se realizó considerando el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de ETV o muerte no relacionada a la ETV (evento competitivo); se consideró el tiempo hasta la última visita de seguimiento si no se producía el evento de ETV o algún evento competitivo. Además, emplearon el modelo de regresión de Fine y Gray para calcular el cociente de riesgos instantáneos y los IC95% bilaterales para la comparación entre apixabán y dalteparina, con ajustes del riesgo competitivo de muerte no relacionada con tromboembolia venosa. Evaluaron la superioridad de apixabán sobre dalteparina como análisis secundario del resultado primario solo si se demostraba la no inferioridad. Los IC95 % informados no se ajustaron para comparaciones múltiples y, por lo tanto, no pueden utilizarse para inferir efectos. No se realizaron ajustes por comparaciones múltiples y comparaciones por subgrupos; ni se planearon análisis interinos.

⁴⁵ Definido como un sangrado agudo clínicamente notorio con uno o más de los siguientes: una disminución en el nivel de la hemoglobina de al menos 2g/dL, la transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos, sangrado en un lugar crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartamental o retroperitoneal), sangrado con intervención quirúrgica posterior o sangrado fatal, todos debían ocurrir durante el periodo del estudio hasta 72 horas después de la última dosis administrada

⁴⁶ Disponible en: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1915103/suppl_file/nejmoa1915103_protocol.pdf

En total se aleatorizaron 1170 pacientes, 585 recibieron apixabán y 585 recibieron dalteparina. No recibieron el medicamento de estudio 9 pacientes en el grupo de apixabán y 6 en el grupo de dalteparina. El 68.2 % (399/585) y el 65.3 % (382/585) pacientes completaron el estudio en el grupo de apixabán y dalteparina, respectivamente. Las razones por las que los pacientes no completaron el estudio en el grupo de apixabán fueron muerte (n = 137), pérdida en el seguimiento (n = 12), y otras razones (n = 28); y en el grupo de dalteparina fueron muerte (n=149), pérdida en el seguimiento (n = 8), y otras razones (n = 40).

En la publicación se señala que las características basales clínicas y demográficas de los pacientes fueron similar en los grupos de tratamiento (sin reporte de valores p). Es relevante señalar que el reporte de las características basales se realizó solo para los pacientes aleatorizados que recibieron el tratamiento de estudio (n = 1155), 576 en el grupo de apixabán y 579 en el grupo de dalteparina (m-ITT). El promedio y la desviación estándar (DE) de la edad de fue 67.2 (11.3) y de 67.2 (10.9) años en el grupo de apixabán y dalteparina, respectivamente. El 50.7 % (292/576) y 47.7 % (276/579) fueron varones en el grupo de apixabán y dalteparina, respectivamente. En relación con el diagnóstico de la ETV, el 52.8 % (304/576) y 57.7 % (334/579) tuvo EP con o sin TVP, 47.2 % (272/576) y 42.3 % (245/579) tuvo solo TVP, 79.9 % (460/576) y 80.3 % (465/579) tuvo EP o TVP sintomática, 20.1 % (116/576) y 19.7 % (114/579) tuvo EP o TVP incidental en el grupo de apixabán y dalteparina, respectivamente. El cáncer activo estuvo presente en el 97.0 % (559/576) y 97.6 % (565/579) de los pacientes en el grupo de apixabán y dalteparina, respectivamente. Los tipos de cáncer más frecuentes (> 15 %) fueron el colorrectal (apixabán: 21.0 % [121/576] y dalteparina: 19.5 % [113/579]), y de pulmón (apixabán: 18.2 % [105/576] y dalteparina: 16.4 % [95/579]).

Los resultados del desenlace primario de ETV recurrente mostraron que apixabán no era inferior a dalteparina (apixabán: 5.6 % [32/576] versus dalteparina: 7.9 % [46/479]; HR = 0.63 IC95 % 0.37 a 1.07; p < 0.001 para no inferioridad; p = 0.09 para superioridad). Además, reportan los resultados del análisis de sensibilidad realizado en la población *per-protocol*, para el primer ETV recurrente, pero no reportaron el valor p de no inferioridad o superioridad (5.2 % [27/524] versus 8.0 % [41/512]; HR = 0.62 IC95 %: 0.34 a 1.14). También reportan que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de TVP recurrente (2.3 % [13/576] versus 2.6 % [15/479]; HR = 0.87 IC95 % 0.34 a 2.21; no se reporta valor p), EP recurrente (3.3 % [19/576] versus 5.5 % [32/479]; HR = 0.54 IC95 % 0.29 a 1.03; no se reporta valor p), y EP fatal (0.7 % [4/576] versus 0.5 % [3/479]; HR = 1.93 IC95 % 0.40 a 9.41; no se reporta valor p). No se reportaron los resultados de la evaluación de calidad de vida.

En la evaluación de seguridad de apixabán, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace de sangrado mayor (3.8 % [22/576] versus 4.0 % [23/579]; HR = 0.82 IC95 % 0.40 a 1.69; p = 0.60). Tampoco se

observaron diferencias estadísticamente significativas en el sangrado mayor gastrointestinal (1.9 % [11/576] versus 1.7 % [10/579]; HR = 1.05 IC95 % 0.44 a 2.50; no se reporta valor p), sangrado mayor no-gastrointestinal (1.9 % [11/576] versus 2.2 % [13/579]; HR = 0.68 IC95 % 0.21 a 2.20; no se reporta valor p), mortalidad por cualquier causa⁴⁷ (23.4 % [135/576] versus 26.4 % [153/579]; HR = 0.82 IC95 % 0.62 a 1.09; no se reporta valor p), ni en el reporte de eventos adversos serios (44.3 % [255/576] versus 47.7 % [276/579]; RR = 0.93 IC95 % 0.82 a 1.05; p = 0.25⁴⁸). El sangrado gastrointestinal mayor ocurrió en 11 pacientes (1.9 %) del grupo de apixabán y en 10 pacientes (1.7 %) del grupo de dalteparina; el sangrado gastrointestinal no mayor ocurrió en 11 pacientes (1.9 %) y 13 pacientes (2.2 %), respectivamente. No hubo episodios de sangrado fatal en el grupo de apixabán, mientras que se reportaron 2 en el de dalteparina (un paciente tuvo sangrado intracraneal y otro sangrado retroperitoneal). El sangrado no mayor clínicamente relevante ocurrió en 52 pacientes (9.0 %) con apixabán y en 35 pacientes (6.0 %) con dalteparina (HR = 1.42; IC95 %, 0.88 a 2.30). Pasados los 6 meses (día 210), 135 pacientes (23.4 %) murieron por cualquier causa en el grupo de apixabán y 153 pacientes (26.4 %) en el de dalteparina (HR = 0.82 IC95 % 0.62 a 1.09). La mayoría de las muertes se relacionaron con el cáncer (85.2 % en el grupo apixabán y 88.2 % en el grupo de dalteparina); 4 muertes se relacionaron con ETV.

En el análisis crítico del ECA CARAVAGGIO se observaron limitaciones que afectaron la confianza en sus resultados y se detallan a continuación. El sesgo de reporte se incrementa debido a que en la publicación no se reportaron los resultados para todos los desenlaces que figuran en el protocolo del estudio, como la calidad de vida; ni todos los análisis de sensibilidad que se planearon. El sesgo de información se ve incrementado debido a que, a pesar de que hubo un panel de expertos que analizó la data que se mantuvo cegada, no se detalla cómo esto se pudo mantener a lo largo del estudio, considerando que los dos medicamentos administrados tienen diferentes vías de administración y pudo haber reportes de eventos adversos que estuvieron relacionados con la vía de administración. Además, es importante considerar que el estudio no estableció un margen de no inferioridad ni un cálculo de muestra para el desenlace de seguridad principal que fue el sangrado mayor. En consecuencia, las comparaciones entre grupos para este desenlace son de carácter exploratorio, sin potencia estadística suficiente ni hipótesis formal que permita inferencias confirmatorias. También se tuvo en cuenta que las empresas Bristol-Myers Squibb y Pfizer, fabricantes de apixabán, financiaron el estudio, y todos los autores reportaron haber recibido honorarios por consultorías y conferencias de una o ambas de estas empresas. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). Finalmente, la exclusión de pacientes con tumores cerebrales o leucemia aguda limita la extrapolación de los resultados a dichos subgrupos de pacientes.

⁴⁷ En la publicación se señala que se evaluó a los 210 días después de la aleatorización.

⁴⁸ Hallado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud en STATA con el comando: csi 255 276 321 303, level (95)

El ECA ADAM-VTE⁴⁹ fue de fase 3, multicéntrico⁵⁰, de etiqueta abierta, de superioridad, y tuvo el objetivo de evaluar si apixabán está asociado a una menor tasa de sangrado mayor, comparado con dalteparina, para el tratamiento de ETV confirmada y cáncer activo en 300 pacientes adultos (≥ 18 años). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir apixabán o dalteparina. La aleatorización se realizó mediante un sistema web interactivo establecido, y fue estratificada por el estado oncológico (residual versus no residual) y el riesgo de ETV (alto versus bajo mediante la escala de Khorana). Los pacientes aleatorizados a apixabán recibieron 10 mg dos veces al día durante siete días, seguidos de 5 mg dos veces al día; y los asignados a dalteparina recibieron terapia subcutánea basada en el peso a 200 UI/kg una vez al día durante el primer mes, seguida de 150 UI/kg durante los meses 2 a 6. Ambas terapias debían continuarse durante seis meses.

El estudio incluyó a pacientes adultos con cáncer activo confirmado, definido como cualquier evidencia de cáncer en tomografía, enfermedad metastásica y/o cirugía relacionada con cáncer, quimioterapia o radioterapia dentro de los 6 meses previos. El trombo podía ser una TVP, aguda de las extremidades inferiores o superiores, EP, trombosis esplénica (hepático, portal, esplénico, mesentérico, renal, gonadal) o trombosis venosa cerebral confirmado por imágenes. Los pacientes debían tener una expectativa de vida superior a los 60 días ECOG ≤ 2 . Los criterios de exclusión fueron el haber recibido tratamiento anticoagulante durante más de siete días antes de la aleatorización, el sangrado activo, enfermedad hepática grave (cirrosis conocida, Child-Pugh clase B o C) o enfermedad renal (aclaramiento de creatinina calculado <30 ml/min), insuficiencia anticoagulante conocida o trombocitopenia inducida por heparina previa. No se excluyeron pacientes con metástasis cerebral.

El desenlace primario (seguridad) fue cualquier episodio de sangrado mayor, definido según sangrado objetivo más una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL; o transfusión de ≥ 2 unidades de paquete de glóbulos rojos; o sangrado intracraneal, intraespinal/epidural, intraocular, retroperitoneal, pericardial, intraarticular, intramuscular con síndrome comportamental o sangrado fatal. El desenlace secundario del estudio fue la recurrencia de cualquier evento tromboembólico (TVP, EP, fatal EP, o tromboembolismo arterial). En la evaluación del perfil de seguridad analizaron el reporte de eventos adversos serios (EAS) y mortalidad.

Para el cálculo del tamaño de muestra del ECA ADAM-VTE, se tomaron en cuenta los resultados del ECA AMPLIFY y un MA (Vedovati et al., 2015). A partir de estos resultados, y suponiendo que los episodios de sangrado mayor siguen una distribución exponencial, el tamaño de la muestra se estimó para alcanzar una potencia del 80 % con un error tipo I unilateral de 0.05 y detectar un HR = 0.22. El estudio se diseñó para detectar una disminución en la incidencia acumulada de sangrado mayor a los 6 meses

⁴⁹ ClinicalTrials.gov: NCT02585713

⁵⁰ 38 centros ubicados en Estados Unidos

del 6 % con dalteparina y del 1.4 % con apixabán. Basados en estos supuestos, los autores estimaron que se requería un tamaño de muestra estimado de 300 pacientes (150 por grupo). Adicionalmente, en el protocolo del estudio se declara que planificaron incorporar un 5 % adicional para considerar a los pacientes no elegibles y a los pacientes que se retiran del estudio antes de recibir el tratamiento.

En el análisis estadístico se detalla que el desenlace primario se analizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento de estudio. El análisis del sangrado mayor se centró en aquellos ocurridos durante el tratamiento o en los 7 días posteriores a su interrupción (los eventos posteriores se describieron por separado). Se censuraron a los pacientes que no presentaron episodios de sangrado durante el periodo predefinido de tratamiento y seguimiento, que se perdieron durante el seguimiento o que retiraron su consentimiento antes del final del periodo predefinido del estudio. La incidencia acumulada de sangrado mayor (desenlace principal) a los 6 meses del inicio del tratamiento y su IC95 % asociado se estimaron por separado para cada grupo de tratamiento, utilizando una función de incidencia acumulada, y considerando la muerte sin hemorragia como un riesgo competitivo. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se empleó para estimar el HR y el valor p para la comparación entre ambos grupos. Si el valor p unilateral era inferior a 0.05, se declaró que apixabán presentaba una menor tasa de hemorragia mayor en esta población. Se realizó un análisis secundario de seguridad del desenlace primario en la población ITT. De igual forma, para el análisis de los desenlaces secundarios se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se comprobó el supuesto de riesgos proporcionales en todos los modelos de Cox utilizando métodos gráficos como gráficos logarítmicos y gráficos de residuos de Schoenfeld escalado.

Se aleatorizaron 300 pacientes, 150 recibió apixabán y 150 dalteparina. No recibieron el medicamento de estudio 13, cinco en el grupo de apixabán y ocho en el grupo de dalteparina. En general, los grupos estuvieron balanceados en las características basales. El promedio de la edad y la DE fue 64.4 (11.3) y 64.0 (10.8), y el 52.0 % (78/150) y el 51.3 % (77/150) fueron mujeres en el grupo de apixabán y dalteparina, respectivamente. En la calificación del trombo, el 55.1 % (81/150) y 50.7 % (64/150) tuvo cualquier EP, 48.3 % (71/150) y 47.3 % (70/150) tuvo cualquier TVP, 43.5 % (64/150) y 38.5 % (57/150) tuvo solo PE, 36.7 % (54/150) y 35.1 % (52/150) tuvo solo TVP, 11.6 % (17/150) y 12.2 % (18/150) tuvo EP con TVP. El 60.5 % (89/150) y 55.4 (82/150) recibieron anticoagulantes previos a la aleatorización. La duración media del tratamiento fue de 5.78 meses para los grupos de apixabán y de 5,65 meses para los de dalteparina. No se registraron pacientes con sangrado mayor en el grupo de apixabán (0.0 % [0/145], mientras que 2 pacientes en el grupo de dalteparina (1.4 % [2/142]) sí presentaron sangrado mayor; no se pudo estimar el HR ni el IC95 % ($p = 0.138$). Los resultados se mantuvieron iguales en un análisis por intención de tratar, donde se incluyeron en el análisis a los 300 pacientes aleatorizados. En la evaluación del desenlace secundario de ETV recurrente, se reportó una reducción estadísticamente significativa a favor de

apixabán (0.7 % [1/145] versus 6.3 % [9/142]; HR = 0.099 IC95 % 0.013 a 0.780; p = 0.0281). En el análisis de seguridad, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (16.0 % [23/145] en apixabán versus 11.0% [15/142] en daltaparina; HR = 1.40 IC95 %: 0.82 a 2.43, p = 0.31). En la página de *ClinicalTrials.gov* tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (23.7 % [35/148] en apixabán versus 17.5 % [25/143] en dalteparina; RR = 0.93 IC95 %: 0.82 a 1.04, p = 0.19⁵¹) ni en el reporte de EAS (41.9 % [62/148] en apixabán versus 35.7 % [51/143] en daltaparina; RR = 0.90 IC95 %: 0.75 a 1.08, p = 0.28⁵²), ambos desenlaces reportados hasta 3 meses después del final del tratamiento. Entre las razones de discontinuación del tratamiento se observó que un mayor número de sujetos discontinuó el tratamiento por eventos adversos en el grupo de apixabán en comparación con dalteparina (2.8 % [4/145] versus 11.3 % [16/142]; RR = 0.24 IC95 %: 0.08 a 0.71; p = 0.005⁵³). El análisis de calidad de vida no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las preguntas aplicadas a los pacientes. Es relevante señalar que la evaluación de calidad de vida no figura ni en el protocolo⁵⁴, el registro de *ClinicalTrials.gov*, ni en la publicación del 2018 donde se presenta el protocolo del estudio (McBane et al., 2017).

En el análisis crítico del ECA ADAM VTE se observaron limitaciones metodológicas que generan incertidumbre sobre sus resultados. El estudio fue de etiqueta abierta, lo que pudo haber afectado en la adherencia a la intervención asignada. De hecho, 13 pacientes (4,3 %) no recibieron la medicación asignada, en parte por insatisfacción con el tratamiento, lo que sugiere que la exclusión en el análisis no fue aleatoria y puede haber afectado la comparabilidad basal entre grupos, reduciendo la validez interna. Asimismo, aunque el protocolo del estudio consideraba inflar la muestra en un 5 % para compensar posibles pérdidas, en la práctica el tamaño final (300 pacientes) no permitió cubrir las exclusiones y abandonos observados, por lo que el número de participantes efectivamente analizados fue inferior al previsto. Esto reduce la potencia estadística y aumenta la probabilidad de error tipo II, limitando la capacidad del estudio para detectar diferencias reales entre los grupos. El sesgo de reporte se considera elevado, ya que la publicación presenta resultados de calidad de vida que no estaban contemplados como desenlace en el protocolo original, lo que podría reflejar un análisis no preespecificado. También se tuvo en cuenta que las empresas Bristol-Myers Squibb y Pfizer, fabricantes de apixaban, financiaron el estudio, y los autores negaron tener conflictos de interés. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

⁵¹ Hallado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud en STATA con el comando: csi 35 25 113 118, level (95)

⁵² Hallado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud en STATA con el comando: csi 62 51 86 92, level (95))

⁵³ Hallado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud en STATA con el comando: csi 4 16 141 126, level (95)

⁵⁴ Disponible en: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/13/NCT02585713/Prot_SAP_000.pdf

El ECA de Mokadem⁵⁵ et al fue de fase 3, unicéntrico (Egipto), de ciego simple⁵⁶, de no-inferioridad y tuvo el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de apixabán en comparación con enoxaparina en 138 pacientes (20 a 80 años) con ETV aguda y cáncer activo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 con un programa informático (número aleatorio) usando el método *Math.random* para recibir apixabán en dosis de 10 mg dos veces al día durante siete días, seguido de 5 mg dos veces al día o enoxaparina (1 mg/kg cada 12 horas). Se incluyeron pacientes con cáncer activo con TVP aguda y que aún recibían quimioterapia. El estudio excluyó a pacientes con EP e inestabilidad hemodinámica que requerían tratamiento trombolítico, con TVP o tromboembolia venosa previa, pacientes que recibieron HBPM o heparina no fraccionada antes de la aleatorización, con tumores cerebrales o metástasis cerebral, con insuficiencia hepática Child-Pugh B o C, hemorragia activa o potencialmente mortal, reciente o actual (i.e. hemorragia intracraneal o hemorragia gastrointestinal); pacientes con trombocitopenia (plaquetas <100 10⁹ L), enfermedad renal crónica grave (tasa de filtración glomerular estimada <30 mL/min), y mujeres embarazadas. Todos los pacientes fueron seguidos durante seis meses con un seguimiento mensual regular por parte de los investigadores. El personal de salud revisaba cada semana los envases vacíos de apixabán y las jeringas usadas de enoxaparina para asegurar el cumplimiento de la terapia anticoagulante.

El desenlace principal de este ECA fue el sangrado mayor definido según uno de estos criterios: sangrado en un órgano vital, como hemorragia intracraneal, o sangrado en una región crítica, como sangrado pericárdico o retroperitoneal; sangrado que resulta en una disminución del nivel de hemoglobina de 2 g/dL o más, o sangrado significativo que requiere transfusión de dos o más unidades de sangre completa o concentrado de glóbulos rojos, según la definición de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (Schulman et al., 2005) Los desenlaces secundarios fueron la recurrencia de la TVP o la ETV en los 6 meses de iniciado el tratamiento (confirmado con ultrasonido venoso Doppler), el sangrado no fatal y la mortalidad relacionada con EP masivo.

El cálculo de tamaño de muestra fue estimado usando el software G*power basado en un estudio piloto realizado en 20 pacientes (excluidos del estudio), en el cual la proporción de sangrado fue de 0.0 % en el grupo de apixabán y 0.2 % en el grupo de enoxaparina. Basados en estos resultados, los autores estimaron que una muestra de 100 pacientes brindaría una potencia del 80 % para mostrar la ‘no inferioridad’ de apixabán con un valor alfa ≤ 0.05 . No se especificaron los criterios para demostrar la no inferioridad.

Un total de 138 pacientes fueron aleatorizados para recibir apixabán (n = 69) o enoxaparina (n = 69). Los autores excluyeron del análisis a 38 pacientes, de los cuales

⁵⁵ ClinicalTrials.gov ID NCT04462003

⁵⁶ Se refiere a que solo los participantes no conocían que medicamento recibían. Este detalle solo se provee en el registro del ensayo (NCT04462003), pero no en la publicación del estudio.

26 fallecieron debido a complicaciones del cáncer y 12 se perdieron en el seguimiento. Por ello, de los 138 pacientes aleatorizados, se incluyeron a 100 en la descripción de los resultados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales. El promedio y DE para la edad fue de 61.26 (11.23) y 59.94 (9.71), y el 60.0 % (30/50) y 56.0 % (28/50) fueron mujeres en el grupo de apixabán y enoxaparina, respectivamente. El 80.0% (40/50) y el 88.0 % (44/50) de los pacientes tuvo cáncer de estado 4. El tiempo medio (DE) de supervivencia para el grupo de apixabán fue de 5.23 (0.18) meses; mientras que, en el grupo de enoxaparina fue de 5.45 (0.17) meses.

Luego de seis meses de tratamiento, los resultados de este ECA no mostraron diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor, TVP recurrente, ni en el ETV. El sangrado mayor se observó en el 4.0 % (2/50) y 8.0 % (4/50) en el grupo de apixabán y enoxaparina ($p = 0.4^{57}$). La TVP recurrente ocurrió en el 6.0 % (3/50) y 10.0 % (5/50) de pacientes en el en el grupo de apixabán y enoxaparina ($p=0.46$). El ETV ocurrió en el 4.0 % (2/50) y 6.0 % (3/50) en el grupo de apixabán y enoxaparina ($p = 0.64$). No hubo casos de mortalidad por EP. Entre los aleatorizados ($n = 138$), hubo 15 pacientes fallecidos en el grupo de apixabán y 11 en el de enoxaparina.

En el análisis crítico de este ECA se identificaron limitaciones metodológicas mayores en comparación con los otros dos ECA analizados. El riesgo de sesgo de reporte es alto, debido a que, no se encuentra publicado el protocolo del estudio. A esto se suma, que en el registro de *ClinicalTrial.gov* no se han reportado los resultados del estudio. Una limitación importante es la descripción inadecuada de un ECA de no inferioridad. Los autores no señalan en la publicación ni otro documento disponible, el margen preespecificado de no inferioridad para el límite superior del intervalo de confianza. A lo anterior se suma que el análisis del desenlace principal se realizó con una prueba de Chi cuadrado bilateral, lo que confirma que el análisis estadístico no siguió un enfoque unilateral, propio de los ensayos de no inferioridad. En conjunto, la ausencia de un margen definido, la falta de acceso al protocolo y el empleo de pruebas bilaterales limitan la transparencia y la reproducibilidad del estudio, y hacen que, en la práctica, los análisis correspondan a un estudio exploratorio de diferencias entre grupos. Además, se observó que, se excluyó el 28.0 % (38/138) de los pacientes del análisis. Esto rompe la aleatorización y pudo haber generado desbalance en las características basales de los grupos de estudio en variables que no fueron reportadas. A diferencia de los ECA CARAVAGGIO y ADAM-VTE este estudio no fue financiado por ninguna empresa farmacéutica, y los autores negaron tener conflictos de interés.

La RS con MA de Amin et al, publicada en el 2024, comparó el efecto de apixabán versus HBPM para los desenlaces de sangrado (mayor y no mayor), mortalidad de sangrado, recurrencia de TVP y de EP, en pacientes con cáncer de todo tipo sobre ETV.

⁵⁷ El equipo técnico de IETSI-EsSalud corroboró que el valor de p reportado correspondía a una prueba bilateral (comando: tabi 2 48 \ 4 46, chi2)

La búsqueda bibliográfica fue realizada en Medline, EMBASE, y Cochrane CENTRAL hasta abril del 2023, por dos revisores independientes. Un tercer revisor fue consultado en caso de discrepancia en la selección de la evidencia. Los principales criterios de elegibilidad de los estudios analizados fueron: ECA o estudios de cohorte observacionales, que evaluaran pacientes en riesgo de ETV asociada a cáncer, analizaran el uso de apixabán, un HBPM fuera el comparador, y reportaran los desenlaces de evento trombótico o de sangrado, cualquier evento o reacción adversa incluyendo recurrencia de EP o TVP.

La RS de Amin et al identificó tres ECA, (McBane et al., 2020; Agnelli et al., 2020; Mokadem et al., 2021) y dos estudios observacionales (Cohen et al., 2021; Houghton et al., 2021). Para la presente evaluación, solo se consideraron relevantes los resultados del MA que incluyeron los ECA. En la evaluación de riesgo de sesgo de todos los ECA incluidos en el MA fueron considerados de bajo riesgo. Los resultados del MA no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de sangrado mayor (OR = 0.20 IC95 % 0.01 a 1.48; $p = 0.30$), evaluado a partir de los ECA ADAM-VTE y CARVAGGIO. No se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios que se evaluaron para este desenlace ($I^2 = 0\%$). Asimismo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad asociada a sangrado (OR = 0.85 IC95 % 0.49 a 1.48; $p = 0.56$), evaluado a partir de los ECA ADAM-VTE, CARVAGGIO y de Mokadem et al. No se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios que se evaluaron para este desenlace ($I^2 = 0\%$; $p = 0.47$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia de TVP (OR = 0.60 IC95 % 0.22 a 1.59; $p = 0.30$), evaluado a partir de los ECA ADAM-VTE, CARVAGGIO y de Mokadem et al. No se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios que se evaluaron para este desenlace ($I^2 = 32\%$; $p = 0.23$). Finalmente, tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa en la recurrencia de EP (OR = 0.56 IC95 % 0.32 a 0.99; $p = 0.05$), evaluado a partir de los ECA ADAM-VTE y CARVAGGIO. No se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios que se evaluaron para este desenlace ($I^2 = 0\%$; $p = 0.48$).

El análisis crítico de esta RS con MA, se identificaron limitaciones metodológicas relevantes que afectan la confianza en sus resultados. En primer lugar, se evidenció una incongruencia entre la pregunta de investigación registrada en PROSPERO (CRD42023429253), formulada como una búsqueda de estrategias terapéuticas óptimas para el tromboembolismo venoso asociado a cáncer, y los elementos PICO definidos en la publicación, que restringen la comparación a apixabán frente a HBPM, con un enfoque inicial en desenlaces de seguridad. Asimismo, en el registro de PROSPERO se declara el sangrado mayor como desenlace principal y la recurrencia de ETV como adicional, sin embargo, en la publicación esta jerarquía no es explícita. En segundo lugar, la evaluación del riesgo de sesgo realizado con la herramienta RoB de Cochrane, no resulta satisfactoria, pues los autores calificaron como “bajo” todos los dominios de los tres ensayos incluidos, aun cuando dos fueron de etiqueta abierta

(CARAVAGGIO y ADAM VTE) y los tres presentaron pérdidas en el seguimiento, lo que subestima el riesgo real de sesgo. En tercer lugar, el metaanálisis combina ensayos con propósitos y diseños heterogéneos (de no inferioridad, de superioridad y uno analizado mediante prueba bilateral, aunque se declaró como de no inferioridad), lo que limita la validez de la síntesis estadística y dificulta la interpretación conjunta de los resultados. Además, la inclusión de un número reducido de estudios ($n = 3$) restringe la robustez de las estimaciones y no permite evaluar adecuadamente el sesgo de publicación. Adicionalmente, al revisar la declaración de autoevaluación metodológica presentada por los autores mediante AMSTAR 2, se identificaron inconsistencias importantes. En el ítem 2, los autores declaran no haber tenido desviaciones respecto al protocolo, pese a la diferencia entre la pregunta amplia registrada y el enfoque restringido en la publicación. En el ítem 3, señalan haber incluido solo ensayos clínicos aleatorizados, sin documentar la inclusión de estudios observacionales. En el ítem 9, la valoración del riesgo de sesgo es inadecuada al considerarse “bajo” en todos los dominios, pese al carácter abierto de los ECA y sus pérdidas. En el ítem 11, la metodología del metaanálisis presenta deficiencias al combinar estudios con distintos propósitos (no inferioridad, superioridad y análisis bilateral). Finalmente, en los ítems 12 y 13, los autores declaran haber considerado el riesgo de sesgo en el meta análisis e interpretación de resultados y haber incluido únicamente estudios de bajo riesgo, lo que no se sustenta en el análisis reportado. En conjunto, las desviaciones respecto al protocolo registrado, la evaluación de sesgo insuficiente, la heterogeneidad metodológica de los ECA incluidos y la sobrestimación de la calidad metodológica en la autodeclaración AMSTAR 2 limitan la transparencia y reducen la confianza global en la validez de las conclusiones del metaanálisis.

Así, para la toma de decisión se valoraron los siguientes aspectos: i) las guías de práctica clínica analizadas (NCCN, ASH, ASCO, ITAC, ESMO, BSH, SEOM y NICE) coinciden en recomendar el uso de los inhibidores orales del factor Xa, como alternativas terapéuticas a las HBPM para el tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer. La fuerza y el alcance de estas recomendaciones varían entre documentos: algunas guías limitan su aplicación a determinadas fases del tratamiento (como la fase aguda o prolongada) o aconsejan precaución en subgrupos con alto riesgo de sangrado gastrointestinal o genitourinario. Sin embargo, en conjunto, existe consenso respecto al potencial terapéutico de apixabán en pacientes con cáncer activo seleccionados; ii) la evidencia disponible de estudios primarios provino de tres ensayos clínicos aleatorizados (CARAVAGGIO, ADAM-VTE y Mokadem), los cuales presentan limitaciones metodológicas relevantes, entre ellas la falta de cegamiento en dos de los estudios, pérdidas al seguimiento en los tres ECA, tamaños muestrales reducidos para dos de ellos y la ausencia de un margen de no inferioridad claramente definido en el ensayo de Mokadem. De los tres ensayos, el estudio CARAVAGGIO constituye la principal fuente de evidencia de no inferioridad por su diseño robusto, adecuado poder estadístico y consistencia interna. En forma complementaria, la revisión sistemática analizada (Amin et al., 2024) incluyó estos tres ensayos y reportó resultados

consistentes con la no inferioridad de apixabán frente a HBPM; sin embargo, la calidad metodológica de dicha revisión es baja. Se observaron inconsistencias entre la pregunta registrada en PROSPERO y la PICO publicada, una evaluación inadecuada del riesgo de sesgo, y la combinación en un mismo metaanálisis de estudios con diseños y propósitos distintos (ensayos de superioridad y de no inferioridad), lo que limita la validez de sus conclusiones. En conjunto, y a pesar de las limitaciones descritas, la evidencia sugiere que apixabán es no inferior a las HBPM en la prevención de recurrencia tromboembólica y presenta un perfil de seguridad comparable respecto al sangrado mayor; iii) respecto a la aplicabilidad de la evidencia, los ECA analizados excluyeron poblaciones con características clínicas relevantes, tales como pacientes con tumores cerebrales y metástasis cerebrales (ECA de CARAVAGGIO y de Mokadem) o con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min (los tres ECA), lo que limita la extrapolación de los resultados a estos subgrupos. Este aspecto ha sido reconocido por dos GPC incluidas en el presente dictamen. La guía de ASCO reconoce la incertidumbre sobre la elección del anticoagulante en tumores del sistema nervioso central, mientras que la GPC de ITAC restringe el uso de apixabán a pacientes con función renal con aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min. En conjunto, la evidencia respalda su uso principalmente en pacientes con cáncer activo sin estas condiciones; iv) en EsSalud se dispone de HBPM como opción vigente para el tratamiento de la ETV asociada a cáncer. Sin embargo, su administración subcutánea diaria representa una menor conveniencia para el paciente y puede afectar la adherencia en tratamientos prolongados, además de implicar un costo de hasta 20 veces superior al de apixabán. En este sentido, el IETSI considera que el uso de apixabán representaría una alternativa oral más conveniente, con menor costo y con un uso más eficiente de los recursos disponibles.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso apixabán en pacientes adultos con enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer, sin tumor o metástasis cerebral y con función renal conservada, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulla, Aym, Wendy M. Davis, Namali Ratnaweera, Elena Szefer, Brooke Ballantyne Scott, y Agnes Y. Y. Lee. 2020. «A Meta-Analysis of Case Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Cancer». *Thrombosis and Haemostasis* 120 (abril): 702-13. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708481>.
- Abu Zaanona, Mohammed I., y Suparna Mantha. 2025. «Cancer-Associated Thrombosis». En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562222/>.
- Ageno, Walter, Maria Cristina Vedovati, Ander Cohen, et al. 2021. «Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study». *Thrombosis and Haemostasis* 121 (5): 616-24. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720975>.
- Agnelli, G., H. R. Buller, A. Cohen, et al. 2015. «Oral Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients: Results from the AMPLIFY Trial». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 13 (12): 2187-91. <https://doi.org/10.1111/jth.13153>.
- Agnelli, Giancarlo, Cecilia Becattini, Guy Meyer, et al. 2020. «Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer». *The New England Journal of Medicine* 382 (17): 1599-607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>.
- Alikhan, Raza, Keith Gomez, Anthony Maraveyas, et al. 2024. «Cancer-associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline». *British Journal of Haematology* 205 (1): 71-87. <https://doi.org/10.1111/bjh.19414>.
- Amin, Anam, Muhammad Omar Naeem, Laraib Amin, et al. 2024. «Apixaban versus Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Annals of Medicine and Surgery* 86 (8): 4675. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002147>.
- Arce-Huamani, Miguel A., Joshuan J. Barboza, José Fabián Martínez-Herrera, J. Smith Torres-Roman, y Jorge L. Maguiña. 2023. «Efficacy and Safety of Apixaban versus Dalteparin as a Treatment for Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Medicina* 59 (10): 1867. <https://doi.org/10.3390/medicina59101867>.
- Camilli, Massimiliano, Marco Lombardi, Giovanni Maria Vescovo, et al. 2020. «Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants versus Low Molecular Weight Heparin in Cancer Patients with Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 154 (octubre): 103074. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103074>.
- Carrier, Marc, Karim Abou-Nassar, Ranjeeta Mallick, et al. 2019. «Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer». *The New England Journal of Medicine* 380 (8): 711-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>.
- Cohen, Alexander T., Sharon Pan, Wonkyung Byon, Bushra S. Ilyas, Thomas Taylor, y Theodore C. Lee. 2021. «Efficacy, Safety, and Exposure of Apixaban in Patients with High Body Weight or Obesity and Venous Thromboembolism: Insights from AMPLIFY». *Advances in Therapy* 38 (6): 3003-18. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01716-8>.
- Dave, Heloni M., y Alok A. Khorana. 2024. «Management of Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer». Review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 91 (2): 109-17. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23017>.
- Desai, Ruchi, Gautam Krishna Koipallil, Nelson Thomas, et al. 2020. «Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Secondary Prevention of Cancer

- Associated Thrombosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Scientific Reports* 10 (1): 18945. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75863-3>.
- Di Nisio, Marcello, Nick van Es, Marc Carrier, et al. 2019. «Extended Treatment with Edoxaban in Cancer Patients with Venous Thromboembolism: A Post-Hoc Analysis of the Hokusai-VTE Cancer Study». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 17 (11): 1866-74. <https://doi.org/10.1111/jth.14561>.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2017. «ELIQUIS®(Apixaban) Comprimidos Recubiertos». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE00150_FT_V01.pdf.
- Donadini, Marco P., y Walter Agno. 2011. «Unusual Site Thrombosis». *Seminars in Hematology* 48 (4): 264-70. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2011.08.005>.
- Dong, Shujie, Yatong Zhang, Yan Li, et al. 2021. «Direct Oral Anticoagulant for the Treatment of VTE in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis». *The Annals of Pharmacotherapy* 55 (4): 430-39. <https://doi.org/10.1177/1060028020960037>.
- Elbadawi, Ayman, Mina Shnoda, Karim Mahmoud, y Islam Y. Elgendy. 2021. «Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs. Low Molecular Weight Heparin for Cancer-Related Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis of Randomized Trials». *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy* 7 (5): 380-88. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa067>.
- EMA, European Medicines Agency. 2025. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: ELIQUIS». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.
- Falanga, A., C. Ay, M. Di Nisio, et al. 2023. «Venous Thromboembolism in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guideline☆». *Annals of Oncology* 34 (5): 452-67. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>.
- Farge, Dominique, Corinne Frere, Jean M Connors, et al. 2022. «2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19». *The Lancet. Oncology* 23 (7): e334-47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
- FDA, Food and Drug Administration. 2025. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: ELIQUIS». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/220073s000lbl.pdf.
- Frere, Corinne, Dominique Farge, Deborah Schrag, Pedro H. Prata, y Jean M. Connors. 2022. «Direct Oral Anticoagulant versus Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: 2022 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Journal of Hematology & Oncology* 15 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01289-1>.
- Fuentes, Harry E., Robert D. McBane, Waldemar E. Wysokinski, et al. 2019. «Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Mayo Clinic Proceedings* 94 (12): 2444-54. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.035>.
- Giustozzi, Michela, Giancarlo Agnelli, Jorge Del Toro-Cervera, et al. 2020. «Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Thrombosis and Haemostasis* 120 (7): 1128-36. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712098>.
- Haykal, Tarek, Yazan Zayed, Smit Deliwala, et al. 2020. «Direct Oral Anticoagulant versus Low-Molecular-Weight Heparin for Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients: An Updated Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials». *Thrombosis Research* 194 (octubre): 57-65.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.025>.
- Horsted, Freesia, Joe West, y Matthew J. Grainge. 2012. «Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis». *PLOS Medicine* 9 (7): e1001275.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>.
- Houghton, Damon E., Danielle T. Vlazny, Ana I. Casanegra, et al. 2021. «Bleeding in Patients With Gastrointestinal Cancer Compared With Nongastrointestinal Cancer Treated With Apixaban, Rivaroxaban, or Enoxaparin for Acute Venous Thromboembolism». *Mayo Clinic Proceedings* 96 (11): 2793-805.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.026>.
- Jara-Palomares, Luis, Aurora Solier-Lopez, Teresa Elias-Hernandez, et al. 2018. «D-Dimer and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Predict Venous Thromboembolism Recurrence after Discontinuation of Anticoagulation for Cancer-Associated Thrombosis». *British Journal of Cancer* 119 (8): 915-21.
<https://doi.org/10.1038/s41416-018-0269-5>.
- Julia, Sikorska, y Uprichard James. 2017. «Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide». *European Cardiology Review* 12 (1): 40-45.
<https://doi.org/10.15420/ecr.2017:11:2>.
- Key, Nigel S., Alok A. Khorana, Nicole M. Kuderer, et al. 2023. «Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology* 41 (16): 3063-71.
<https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>.
- Khorana, Alok A., Nigel Mackman, Anna Falanga, et al. 2022. «Cancer-Associated Venous Thromboembolism». *Nature Reviews Disease Primers* 8 (1): 11.
<https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>.
- Lopez-Ruz, Sergio, Maria Barca-Hernando, Samira Marin-Romero, Teresa Elias-Hernandez, Remedios Otero-Candelera, y Luis Jara-Palomares. 2022. «Low-Molecular-Weight Heparin beyond 12 Months in Patients with Cancer-Associated Thrombosis». *British Journal of Cancer* 127 (12): 2234-40.
<https://doi.org/10.1038/s41416-022-02007-x>.
- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
- Lyman, Gary H., Marc Carrier, Cihan Ay, et al. 2021. «American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer». *Blood Advances* 5 (4): 927-74.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
- Marshall, Andrea, Mark Levine, Catherine Hill, et al. 2020. «Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: 12-Month Outcomes of the Placebo versus Rivaroxaban Randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m)». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 18 (4): 905-15.
<https://doi.org/10.1111/jth.14752>.
- McBane, Robert D., Waldemar E. Wysokinski, Jennifer G. Le-Rademacher, et al. 2020. «Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (2): 411-21. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>.
- McBane, Robert II, Charles L. Loprinzi, Aneel Ashrani, et al. 2017. «Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism». *Thrombosis and Haemostasis* 117 (noviembre): 1952-61.
<https://doi.org/10.1160/TH17-03-0193>.
- Moik, Florian, Meaghan Colling, Isabelle Mahé, Luis Jara-Palomares, Ingrid Pabinger, y Cihan Ay. 2022. «Extended Anticoagulation Treatment for Cancer-Associated Thrombosis-Rates of Recurrence and Bleeding beyond 6 Months: A Systematic

- Review». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 20 (3): 619-34. <https://doi.org/10.1111/jth.15599>.
- Moik, Florian, Florian Posch, Christoph Zielinski, Ingrid Pabinger, y Cihan Ay. 2020. «Direct Oral Anticoagulants Compared to Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 4 (4): 550-61. <https://doi.org/10.1002/rth2.12359>.
- Mokadem, Mostafa El, Ahmed Hassan, y Abdulaziz Z. Algaby. 2021. «Efficacy and Safety of Apixaban in Patients with Active Malignancy and Acute Deep Venous Thrombosis». *Vascular* 29 (5): 745-50. <https://doi.org/10.1177/1708538120971148>.
- Morán, Laura Ortega, Francisco José Pelegrín Mateo, Rut Porta Balanyà, et al. 2024. «SEOM Clinical Guidelines on Venous Thromboembolism (VTE) and Cancer (2023)». *Clinical and Translational Oncology* 26 (11): 2877-901. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03605-2>.
- Mulder, Frits I., Floris T. M. Bosch, Annie M. Young, et al. 2020. «Direct Oral Anticoagulants for Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Blood* 136 (12): 1433-41. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005819>.
- Napolitano, Mariasanta, Giorgia Saccullo, Alessandra Malato, et al. 2014. «Optimal Duration of Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Related Deep Vein Thrombosis: The Cancer-DACUS Study». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (32): 3607-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7433>.
- NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2025. «Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Version 2.2025 -May 22, 2025». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.
- NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2023. «Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing NICE guideline Reference number:NG158». <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>.
- Patel, Preeti, y Matthew A. Varacallo. 2025. «Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH)». En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525957/>.
- Peris, Marisa, David Jiménez, Ana Maestre, et al. 2016. «Outcome during and after Anticoagulant Therapy in Cancer Patients with Incidentally Found Pulmonary Embolism». *The European Respiratory Journal* 48 (5): 1360-68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2016>.
- Planquette, Benjamin, Laurent Bertoletti, Anaïs Charles-Nelson, et al. 2022. «Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial». *Chest* 161 (3): 781-90. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.037>.
- Raskob, Gary E., Nick van Es, Peter Verhamme, et al. 2018. «Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism». *The New England Journal of Medicine* 378 (7): 615-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>.
- Riaz, Irbaz Bin, Harry E. Fuentes, Syed Arsalan Ahmed Naqvi, et al. 2022. «Direct Oral Anticoagulants Compared With Dalteparin for Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Mayo Clinic Proceedings* 97 (2): 308-24. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.041>.
- Rossel, Anne, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, et al. 2019. «Anticoagulant Therapy for Acute Venous Thrombo-Embolism in Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *PloS One* 14 (3): e0213940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940>.

- Sabatino, Jolanda, Salvatore De Rosa, Alberto Polimeni, Sabato Sorrentino, y Ciro Indolfi. 2020. «Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis». *JACC. CardioOncology* 2 (3): 428-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.001>.
- Samaranayake, Chinthaka B., James Anderson, Colm McCabe, Syeda Farah Zahir, John W Upham, y Gregory Keir. 2022. «Direct Oral Anticoagulants for Cancer-Associated Venous Thromboembolisms: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Internal Medicine Journal* 52 (2): 272-81. <https://doi.org/10.1111/imj.15049>.
- Schrag, Deborah, Hajime Uno, Rachel Pam Greenerger Rosovsky, et al. 2021. «The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: The CANVAS pragmatic randomized trial.» *Journal of Clinical Oncology* 39 (15_suppl): 12020-12020. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12020.
- Schulman, S., C. Kearon, y Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2005. «Definition of Major Bleeding in Clinical Investigations of Antihemostatic Medicinal Products in Non-Surgical Patients». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 3 (4): 692-94. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
- Vedovati, Maria Cristina, Federico Germini, Giancarlo Agnelli, y Cecilia Becattini. 2015. «Direct Oral Anticoagulants in Patients With VTE and Cancer». *CHEST* 147 (2): 475-83. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0402>.
- Yamashita, Yugo, Takeshi Morimoto, Nao Muraoka, et al. 2023. «Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial». *Circulation* 148 (21): 1665-76. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066360>.
- Yan, Yi-Dan, Zheng Ding, Mang-Mang Pan, et al. 2020. «Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Cancer and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Trade-Off Analysis». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (noviembre). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.586020>.
- Young, Annie M., Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, et al. 2018. «Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (20): 2017-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir apixabán debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer que estén recibiendo tratamiento anticancerígeno y reciente diagnóstico confirmado de enfermedad tromboembólica venosa (ETV)
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de cáncer - No presentar tumores cerebrales o metástasis cerebral - Enfermedad tromboembólica venosa[¶] - No tener evidencia de sangrado activo clínicamente significativo o alto riesgo de sangrado - Depuración de creatinina >15 ml/min - Hb ≥ 8g/dL - Sin hepatopatía crónica asociada a coagulopatía
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N.º 7	Se debe enviar un informe a los seis meses y al término de la administración adjuntando la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"> - Registro de historia clínica de pruebas de diagnóstico de ETV - Informes de pruebas de imágenes de resolución del ETV - Aparición de eventos de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia** del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas serias • Hemorragia grave

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología.

¶ Incluye trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP). Confirmación con técnicas de imágenes estándares (venografía, pletismógrafo de impedancia, ecografía compresiva de pierna entera, ecografía compresiva proximal) y tomografía con angiografía pulmonar (CTPA) o ventilación/perfusión scan (V/Q scan). Para trombosis venosa profunda clínicamente presente, debe estar confirmada con técnicas de imágenes incluyendo eco venas pierna proximal o prueba dímero-D, o ambos. Para trombosis pulmonar clínicamente presente, debe estar confirmada con tomografía con angiografía pulmonar (CTPA) o ventilación/perfusión scan (V/Q scan), o ambos.

RAM: reacción adversa medicamentosa.

**Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO N.º 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

TABLA N.º 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 22 de setiembre de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Venous Thromboembolism[Mesh] OR Venous Thromboemboli*[tiab] OR VTE[tiab] OR AVTE[tiab] OR Pulmonary Embolism[Mesh] OR Pulmonary Embolism*[tiab] OR Pulmonary Thromboembolism*[tiab] OR Pulmonary Infarct*[tiab] OR Lung Infarct*[tiab] OR Thrombosis[Mesh] OR Thrombos*[tiab] OR Thrombus*[tiab] OR Atherothrombos*[tiab]) AND (Apixaban[nm] OR Apixaban[tiab] OR Eliquis[tiab] OR Pixar[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	631

TABLA N.º 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 22 de setiembre de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Venous Thromboembolism	262
	#2	(Venous NEAR/1 Thromboemboli*):ti,ab,kw	5623
	#3	VTE:ti,ab,kw	2973
	#4	AVTE:ti,ab,kw	5
	#5	MH Pulmonary Embolism	273
	#6	(Pulmonary NEAR/1 Embolism*):ti,ab,kw	4803
	#7	(Pulmonary NEAR/1 Thromboembolism*):ti,ab,kw	183
	#8	(Pulmonary NEAR/1 Infarct*):ti,ab,kw	74
	#9	(Lung NEAR/1 Infarct*):ti,ab,kw	20
	#10	MH Thrombosis	854
	#11	Thrombos*:ti,ab,kw	22920
	#12	Thrombus*:ti,ab,kw	3249
	#13	Atherothrombos*:ti,ab,kw	267
	#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	30201
	#15	MH Apixaban	35
	#16	Apixaban:ti,ab,kw	1392
	#17	Eliquis:ti,ab,kw	80
	#18	Pixar:ti,ab,kw	0
	#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	1420
	#20	#14 AND #19	639

TABLA N.º 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 22 de setiembre de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(venous thromboembolism) OR (venous thromboemboli*) OR (tromboembolismo venoso) OR (tromboembolia venosa) OR (vte) OR (avte) OR m:(pulmonary embolism) OR (pulmonary embolism*) OR (embolia pulmonar) OR (pulmonary thromboembolism*) OR (tromboembolia pulmonar) OR (pulmonary infarct*) OR (infarto pulmonar) OR (lung infarct*) OR (infarto de pulmón*) OR (infarto de pulmao) OR mh:(thrombosis) OR (thrombos*) OR (trombos*) OR (thrombus*) OR (atherothrombos*) OR (aterotrombos*)) AND ((apixaban) OR (eliquis) OR (pixar))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	28