

# ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2023 - Número 31

Revisión

## *Real-world evidence en trombosis asociada a cáncer: el estudio RIETECAT*

Dr. A. Javier Trujillo Santos  
Prof. Dr. Manuel Monreal Bosch

**sanofi**



### **Dr. Andrés Muñoz Martín**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



### **Dr. A. Javier Trujillo Santos**

Licenciado y doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna. Ejerce su actividad profesional asistencial en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia) en el que forma parte de la Unidad de Tromboembolismo. Es miembro activo del registro RIETE y del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La actividad investigadora la ha desarrollado principalmente en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación. Ha participado como investigador principal en varios ensayos clínicos internacionales y ha obtenido varias becas de investigación relacionadas con el tema. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, guías clínicas, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos y reuniones. Es profesor del Grado de Medicina en la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y ha dirigido más de una docena de tesis doctorales y trabajos de fin de grado, habiendo sido también docente en trabajos de fin máster y de diversos másteres y cursos universitarios. Ha formado parte de tribunales de valoración de tesis doctorales. Actualmente es miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Interna y es presidente de la Sociedad Murciana de Medicina Interna.

#### *Sobre esta monografía:*

En esta monografía se realiza un repaso de los niveles de evidencia científica, así como la utilidad de las diferentes fuentes para su obtención, haciendo especial énfasis en la utilidad de los registros. Posteriormente, se describe el registro RIETE, el mayor registro mundial sobre la enfermedad tromboembólica venosa. Finalmente, se comenta de forma pormenorizada el estudio RIETECAT, recientemente publicado en el que, basándose en los datos del registro RIETE, mediante diferentes técnicas estadísticas que permiten obtener resultados científicamente robustos que simulan un ensayo clínico, se analiza la influencia de la enoxaparina frente a las otras heparinas de bajo peso molecular avaladas en el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer.

©Sanofi y los autores  
Edita: Esmon Publicidad, S.A.  
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona  
esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-19264-40-4

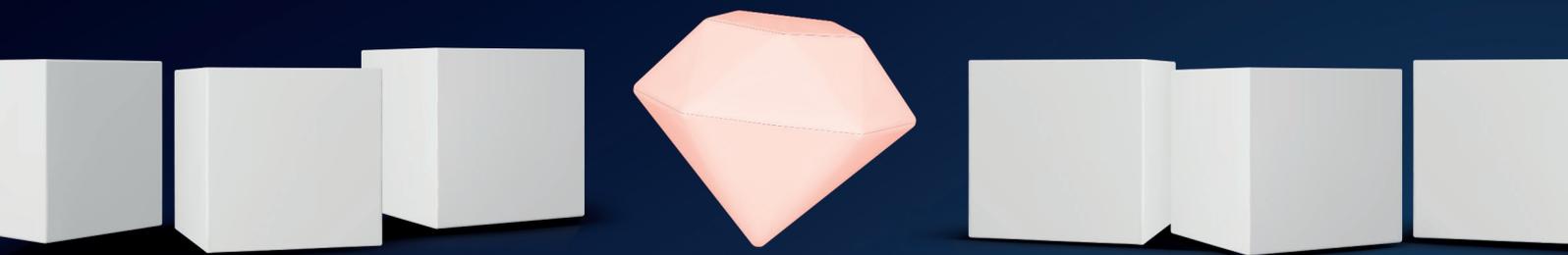
Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

# Solo Clexane<sup>®</sup> es **Clexane<sup>®</sup>**

**+ Evidencia + Experiencia + Confianza**

Solo Clexane<sup>®</sup> es **tu aliado original** con  
**mayor evidencia** y al **mejor precio**<sup>1,2</sup>



**1.** PubMed.gov [Base de datos en línea]: NIH National Library of Medicine. Disponible en [última consulta **octubre 2023**]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> **2.** Precios de los tratamientos disponibles en: Bot PLUS 2.0 [en línea]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en [último acceso **octubre 2023**]: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>.

Ver ficha técnica [aquí](#)

**sanofi**

**CLEXANE<sup>®</sup>**  
enoxaparina

# ONCOLOGY

# THROMBOSIS RISK

Año 2023 - Número 31

**Monografías coordinadas por:**

**Dr. Andrés Muñoz Martín**

*Servicio de Oncología Médica.*

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Revisión

## ***Real-world evidence* en trombosis asociada a cáncer: el estudio RIETECAT**

Dr. A. Javier Trujillo Santos,

Prof. Dr. Manuel Monreal Bosch

Resumen .....	5
Niveles de evidencia de la investigación.....	6
¿Qué es el RWD? ¿Y la RWE? .....	6
Registros de vida real .....	7
El Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica.....	9
Estudio RIETECAT .....	10
Impacto de los resultados del estudio RIETECAT.....	14
Puntos clave .....	16
Bibliografía.....	17

# Real-world evidence en trombosis asociada a cáncer: el estudio RIETECAT

Dr. A. Javier Trujillo Santos<sup>1</sup>, Prof. Dr. Manuel Monreal Bosch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. Murcia. Cátedra para el estudio de la Enfermedad Tromboembólica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica San Antonio. Murcia.

<sup>2</sup> Cátedra para el estudio de la Enfermedad Tromboembólica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica San Antonio. Murcia.

## Correspondencia:

**A. Javier Trujillo Santos**

E-mail: javier.trujillosantos@gmail.com

**Manuel Monreal Bosch**

E-mail: manuelmonrealbosch@gmail.com

## Resumen

El avance de la medicina mediante la investigación se ha realizado en las últimas décadas gracias a la aplicación de los preceptos de la medicina basada en la evidencia (MBE), que situaba al ensayo clínico aleatorizado (ECA) como el diseño metodológico de estudio de mayor calidad y cuyos resultados eran irrefutables.

El desarrollo informático y la posibilidad de crear y analizar grandes bases de datos ha hecho posible que estemos ante una segunda revolución de la obtención de la evidencia, pasando de los datos de vida real a la evidencia obtenida de ellos. En esos datos, juegan un papel fundamental los registros de determinadas enfermedades, como la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), con un espectro de manifestaciones y situaciones clínicas muy variado que no pueden ser albergados en los ensayos clínicos. Por ello, su papel en el adecuado y completo conocimiento de la enfermedad y en la evaluación de los tratamientos se ha convertido en crucial.

Mediante los datos contenidos en el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE), un registro internacional activo que se inició en 2001, con 84.918 pacientes con ETV en el momento del análisis (actualmente más de 117.000), seguidos durante al menos tres meses, con más de 500 variables para cada episodio de ETV, se pudo realizar un análisis que podía simular un ensayo clínico en el que se comparaba, en los pacientes con ETV asociada a un cáncer activo, el tratamiento con enoxaparina (3.526 pacientes) frente a dalteparina o tinzaparina (925 pacientes), que servían de grupo comparador y, hasta el momento del análisis, era considerado como estándar de tratamiento.

Mediante un análisis multivariable y un emparejamiento por puntaje de propensión (PSM, *propensity score matching*), se evidenció que ambos tipos de tratamiento se asociaban con un número de eventos similar en los seis primeros meses de tratamiento, lo que permitió asumir la similitud de ambas opciones terapéuticas sin necesidad de realizar un ECA. Los resultados del estudio han servido de base para el cambio en las indicaciones terapéuticas de la ficha técnica de la enoxaparina, algo hasta el momento solo permitido por las agencias reguladoras a los ensayos clínicos.

## Niveles de evidencia de la investigación

La investigación clínica ha tenido, como todas las ciencias, un desarrollo progresivo a lo largo de los siglos, pero ha sido en los últimos decenios cuando ha sufrido varios saltos cualitativos relacionados con sus fundamentos y en su constructo, lo cual ha facilitado un cambio relativo de paradigma que ha llevado a una importante transformación en su aplicación práctica. Además, esos cambios han ido en paralelo, sobre todo en los últimos años, al desarrollo de otras ciencias, lo que ha permitido avances significativos y posibilidades ciertas en el desarrollo de la investigación. Esto no solo ha facilitado su crecimiento, en ocasiones exponencial, sino también la difusión de la propia metodología de la investigación y, sobre todo, de sus resultados, lo que ha posibilitado un mayor conocimiento y un alcance a un mayor número de investigadores y clínicos en general. Esta amplia difusión de los resultados ha permitido una mayor capacidad de comprensión, desarrollo y discusión de los mismos, con la consiguiente retroalimentación positiva y el avance en la propia investigación clínica.

Las revistas médicas de principio del siglo XX se veían salpicadas de casos clínicos aislados y de pequeñas series en las que, al carecer de un grupo comparador y una metodología reglada de actuación, solo servía para la descripción de determinadas enfermedades y efectos de tratamientos, sin más pretensión que la difusión de unos resultados actualmente considerados con limitada evidencia. Aun así, ya suponía un avance respecto a la investigación previa, publicada y, sobre todo, de difusión oral no publicada, en la que imperaba el principio de autoridad del autor, sin apenas someterse a una discusión mínimamente esclarecedora.

En la década de los 90 del siglo pasado, el advenimiento de la MBE (aunque realmente debería haberse difundido más el término medicina basada en pruebas, traducción más correcta del inglés *evidence-based medicine*, pues de eso se trata...) supuso el primer gran cambio de paradigma en la investigación, no solo al cuestionar cualquier investigación publicada, independientemente del principio de autoridad hasta entonces imperante, sino al mover el foco principal de valoración desde los resultados hasta la metodología. Así, se establecían tres grandes preguntas para valorar en la investigación, por orden de importancia y de análisis:

- Primero: ¿el objetivo de la investigación está bien definido?
- Segundo: ¿la metodología es correcta?

- Tercero: ¿cuáles son los resultados?, ¿están bien interpretados?

Un avance importante de este cambio de paradigma suponía que posibilitaba a cualquier investigador con un mínimo entrenamiento, por novel que fuera, a ser capaz de adentrarse en la investigación clínica y llegar a conclusiones objetivas acerca de la calidad del estudio y de sus resultados, con mínimas diferencias (a menudo irremediables) con otros investigadores que analizaran el mismo estudio.

Una utilidad colateral, y no menos importante, de este análisis fue la gradación en términos de calidad de los estudios, lo que posibilitaba no solo cuestionar o refrendar su aplicabilidad en la práctica clínica, sino también tener una actitud crítica con lo publicado sin cumplir la metodología de la MBE.

La aplicación de la MBE permitía establecer que los ECA que cumplían los criterios de calidad exigidos suponían el más alto nivel de “evidencia”, al ser los estudios de mayor calidad, lo que permitía que sus resultados tuvieran una repercusión inmediata en la práctica clínica habitual, pues eran incuestionables, al menos en el contexto en el que se había realizado la investigación. Para algunos autores, en cambio, el metaanálisis de ECA tenía el mayor nivel de evidencia, aunque la mayoría se inclinaban por situarlos en un nivel inmediato inferior a los ECA. Con un menor nivel de evidencia, y de forma sucesiva, quedaban los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios de cohortes y observacionales, las series de casos y los casos aislados<sup>1</sup>.

Esta clasificación de la calidad de la evidencia ha permitido emitir unas recomendaciones en cuanto a la utilidad del tratamiento evaluado en el estudio (o método diagnóstico, escala pronóstica, etc.) en un escenario clínico determinado, lo que ha llevado a resumir la utilidad clínica del estudio en una frase en el sentido de sugerencia o recomendación, a favor o en contra del tratamiento evaluado, por ejemplo. Esa recomendación se ha empleado en múltiples guías de práctica clínica que han resumido la “evidencia” existente hasta ese momento y la han estratificado por calidad, aportando unas recomendaciones clínicas prácticas<sup>2</sup>.

## ¿Qué es el RWD? ¿Y la RWE?

El gran desarrollo de la informática en las dos últimas décadas ha permitido incrementar sustancialmente su capacidad de almacenar y analizar grandes bases de datos,

mediante nuevas técnicas estadísticas que se han podido implementar gracias a esos avances informáticos, lo que ha potenciado un nuevo avance en la investigación clínica, el análisis del *big data* (inteligencia de datos), la aparición de los datos del mundo real (RWD, *real-world data*) y las evidencias (pruebas) obtenidas del mundo real (RWE, *real-world evidence*). Se define como *big data* la gestión y análisis de enormes volúmenes de datos que no pueden ser tratados mediante las aplicaciones tradicionales de procesamiento. De la misma forma, los RWD son definidos, por ejemplo, por la Food and Drug Administration (FDA), como “los datos relacionados con el estado de salud de los pacientes y/o la provisión de los cuidados de salud rutinariamente recogidos de una variedad de fuentes”, mientras que la RWE sería “la evidencia clínica sobre el uso y beneficios y riesgos potenciales de un producto médico derivado del análisis del RWD”<sup>3</sup>.

La existencia de esas grandes bases de datos obtenidas de la práctica clínica habitual, de la que se podían obtener pruebas (evidencia), entraba en colisión con el paradigma de la necesidad de un ECA bien diseñado para avanzar en la investigación clínica con garantía de haber obtenido esa evidencia con la máxima calidad. No obstante, la existencia de RWD ha permitido diseñar otro tipo de investigación a la que se le ha intentado dar una calidad similar a la de los ECA, sobre todo cuando la realización de estos no es ética o prácticamente imposible de llevar a cabo. Así, surgen los ensayos clínicos pragmáticos, los ensayos de intervención no aleatorizados (ensayos controlados externamente) y los estudios sin intervención y sin aleatorización (estudios de cohorte, estudios de casos y controles, estudios con diseño cruzado)<sup>4</sup>.

Esta consideración de obtener evidencia de calidad de estudios con un diseño diferente a un ECA se vio plasmada por sendos documentos publicados por las agencias reguladoras de medicamentos, la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency), en los que establecían los requisitos necesarios para que un medicamento fuera aprobado por ellas en virtud de la “prueba” de su utilidad mediante el uso de RWD/RWE y, conocedoras del desarrollo de estas nuevas herramientas, promovían su aplicación en aras de conseguir una investigación de calidad<sup>3,5</sup>.

Durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019, la utilización del RWD tuvo su máximo exponente, si bien no estaba necesariamente acompañada de un incremento en la calidad de los estudios, lo que no permitió

aumentar de la misma forma la RWE, resaltándose la necesidad de mantener el rigor científico a la hora de que el RWD pueda ayudar en las decisiones regulatorias y a los clínicos<sup>4</sup>.

## Registros de vida real

Es bien conocido que los ensayos clínicos necesitan homogeneizar el grupo de pacientes en los que se aleatoriza la asignación de un tratamiento, con objeto de poder establecer que las diferencias encontradas en los resultados se deban únicamente a esa diferencia en el tratamiento asignado.

Con el fin de minimizar las complicaciones que se puedan presentar durante el ensayo clínico, también se intentan evitar los subgrupos de pacientes que potencialmente puedan complicarse durante el tratamiento o que sean susceptibles de una atención especial o éticamente no incluibles en el mismo. Por ello, la población incluida en los ensayos clínicos no siempre representa de una forma fiable el espectro de pacientes con una determinada enfermedad, lo que hace que la “evidencia” obtenida con el ensayo clínico tenga mayor validez interna que externa, es decir, que sea realmente representativa de la eficacia, pues se ha llevado a cabo en situaciones más ideales que reales.

Con el RWD obtenemos una información ingente de la vida real, de todo el espectro de la enfermedad en estudio y de los efectos de los tratamientos en todos los subgrupos de pacientes, al menos en los que está autorizado su uso, con lo que obtenemos una información más amplia y real del efecto de los fármacos, es decir, pasamos de la eficacia a la efectividad.

La principal limitación de este RWD es que la comparación de los tratamientos no es tan sencilla de realizar como en el ensayo clínico, pues existen infinidad de variables que confunden y sesgos que pueden influir en el resultado observado. Por ello, se hace necesaria la utilización de técnicas estadísticas habitualmente complejas, más allá de los “simples” análisis multivariados, más o menos clásicos, de técnicas que exigen una actividad computacional elevada, como el análisis multivariable con ajuste por PSM o el aún más complejo análisis de *machine learning* (aprendizaje automático).

Las diferencias fundamentales entre los ECA clásicos y el análisis de RWD se muestran en la Tabla 1. Los ECA son estudios limitados a un número relativamente pequeño de pacientes con una determinada enfermedad, relativamente

**Tabla 1.** Características diferenciales entre los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios de datos en vida real.

	Ensayos clínicos aleatorizados	Datos en vida real
<b>Objetivo</b>	Eficacia y seguridad en condiciones controladas.	Efectividad y seguridad en vida real.
<b>Intervenciones</b>	Protocolo.	Práctica clínica habitual.
<b>Propósito</b>	Requerimientos regulatorios (aprobación, etc.).	Comportamiento del medicamento en vida real, validación de los datos de los ensayos clínicos aleatorizados.
<b>Tamaño muestral</b>	Relativamente pequeño.	Mayor tamaño.
<b>Diseño</b>	Prospectivo.	Retrospectivo o prospectivo.
<b>Tiempo</b>	Relativamente lento.	Tiempos cortos si son retrospectivos.
<b>Costes</b>	Elevados.	Elevados para diseños prospectivos, medio para revisión de historias clínicas y bajos para retrospectivos.
<b>Estadística</b>	La aleatorización permite modelos simples.	Requiere modelos más complejos, debido a los posibles sesgos/ factores de confusión.
<b>Eventos</b>	Útil si son frecuentes.	Útil incluso si son infrecuentes.
<b>Validez interna</b>	Alta.	Media.
<b>Validez externa</b>	Baja-media.	Media-alta.

**Tabla 2.** Características de los estudios de datos en vida real.

Fortalezas	Limitaciones
Incluyen un mayor tamaño muestral y mayor número de variables.	Al no existir aleatorización, puede haber sesgos de selección y factores de confusión.
Generan datos de eficacia (efectividad) y seguridad dentro de la práctica clínica habitual.	Posibilidad de datos incompletos o errores.
Son menos costosos.	Menor robustez metodológica, a pesar de los sofisticados ajustes estadísticos disponibles para evitar sesgos de selección o factores de confusión.
Pueden identificar patrones de utilización de fármacos.	La legislación sobre protección de datos limita el acceso a la información clínica.
Pueden contestar preguntas que requieran mayores tamaños muestrales y periodos de seguimiento más largos.	En ocasiones, solo se puede estudiar una asociación entre variables.
Pueden contestar a preguntas que no puedan ser estudiadas en un ensayo clínico aleatorizado por motivos éticos.	Los datos de muestras de una población pueden no ser aplicables a otras poblaciones.

homogéneos en cuanto a su presentación, en los que la investigación del efecto de un tratamiento debe ser evaluado en un protocolo estricto, con un coste relativamente elevado, para obtener conclusiones (evidencia) con una elevada validez interna y, en general, una limitada validez externa, obtenida con un análisis estadístico simple.

Por otra parte, los estudios que utilizan el RWD solo valoran pacientes en la práctica clínica habitual, por lo que los resultados son expresión de la efectividad, pudiendo analizar un número elevado de pacientes, tanto de forma prospectiva como retrospectiva, requiriendo de análisis estadísticos más complejos para obtener la “evidencia”.

En general, el análisis de RWD se considera una fuente excelente para obtener con menor coste datos de efectividad, patrones de utilización de fármacos y, a diferencia de

los ECA, puede permitir obtener información sobre preguntas que requieren grandes tamaños muestrales y/o periodos muy largos de seguimiento o no abordables (generalmente por motivos éticos) en un ECA.

Sin embargo, debemos tener en cuenta las limitaciones de: un posible sesgo de selección y los factores de confusión en la utilización de los fármacos; la imposibilidad de establecer una causalidad en algunas ocasiones, quedando solo demostrada una relación o asociación; y la necesidad de limitar la ausencia de algunos datos, que es frecuente encontrar cuando se trabaja con datos de la práctica clínica habitual (Tabla 2).

Los RWD pueden obtener la información de diferentes fuentes, entre las que destacan las bases de datos, los registros médicos electrónicos, los registros, y los ensayos clínicos pragmáticos (Tabla 3).

**Tabla 3.** Fuentes generales de datos para estudios de vida real.

Fuente	Definición y características
<b>Bases de datos</b> (recogidos en origen para fines distintos a la investigación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bases de datos transversales y longitudinales.</li> <li>• Permiten el análisis retrospectivo.</li> <li>• Se pueden complementar con datos prospectivos.</li> </ul>
<b>Registros médicos electrónicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registros electrónicos de información de salud de individuos.</li> <li>• Creados, gestionados y consultados por clínicos autorizados.</li> <li>• Permiten el análisis retrospectivo.</li> </ul>
<b>Registro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Base de datos que incluye todos los casos de una enfermedad particular u otra condición relacionada con la salud en una población definida.</li> <li>• Permiten tanto análisis prospectivos como retrospectivos.</li> </ul>
<b>Ensayo clínico pragmático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño de ensayo que simula la práctica clínica habitual, excepto en que los pacientes son asignados de forma aleatoria al tratamiento.</li> <li>• Permiten el análisis prospectivo.</li> </ul>

Con el término de “bases de datos” se definen aquellas cuyos valores son recogidos para fines diferentes a la investigación clínica y que permiten, sobre todo, el análisis de datos retrospectivos.

Los registros médicos electrónicos son aquellos en los que se recoge la información de salud de los individuos y son creados y gestionados por clínicos, permitiendo solo el análisis retrospectivo de los datos. Un registro, en el sentido amplio del término, será aquel que alberga una base de datos en la que se incluyen todos los casos de una enfermedad o condición particular, permitiendo el análisis retrospectivo y prospectivo.

Finalmente, el ensayo clínico pragmático es aquel diseñado simulando la práctica clínica habitual, de forma que los pacientes son asignados de forma aleatoria al tratamiento (o tratamientos) a evaluar, y su diseño se va modificando según los resultados de los análisis intermedios realizados y siempre con relación a un protocolo preespecificado.

## El Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica

Los registros han sido las principales fuentes del RWD, gracias al avance de la informática y el trabajo multicéntrico en red. Como se ha indicado anteriormente, el registro es concebido para representar todo el espectro de una enfermedad determinada, tanto los casos prototípicos como los subgrupos de pacientes más infrecuentes, de forma tal que se puede tener una información de estos que sería imposible obtener en un ECA. La principal limitación de

un registro está relacionada con la calidad de los datos en un doble sentido. Por un lado, deben incluirse todos los pacientes diagnosticados de esa enfermedad en el entorno predefinido del estudio, sin obviar ningún paciente, algo necesario para que sea totalmente representativo de la entidad de estudio. Y, en segundo lugar, debe exigirse una calidad máxima en la recogida de los datos, de forma que no solo haya pocos datos faltantes en las variables críticas (y que al menos estén recogidos todos los datos importantes de estudio), como que los datos incluidos en las variables sean fiables, para lo que hay que extremar el control de calidad de estos. En un intento de garantizar la calidad y la transparencia en la publicación de los resultados de los análisis del RWD obtenido de los registros, se han definido una serie de criterios que se han recogido en documentos de posicionamiento, de los cuales los más importantes son la iniciativa STROBE<sup>6</sup>, que tiene una lista de chequeo específica para estudios de cohortes, y la iniciativa internacional RECORD<sup>7</sup> que, como una extensión de la anterior, se centra en registros de variables de salud recogidos de forma rutinaria.

La ETV es una entidad clínica cuyo diagnóstico y, sobre todo, su tratamiento, han sido sometidos a diversos ensayos clínicos que han establecido las mejores opciones en cada ámbito. El carácter multidisciplinar de su abordaje y los diferentes escenarios a los que se puede enfrentar el clínico han hecho que existan numerosas lagunas, que han favorecido que se desarrollen diferentes registros que intenten responder a esas cuestiones que no solventarán los ensayos clínicos (o a complementar sus resultados), así como a dibujar el escenario real de la ETV. Muchos registros de ETV han tenido una duración determinada por diferen-

tes motivos, pero de entre todos ellos, el RIETE destaca por estar activo desde marzo de 2001. Se inició solo en España y actualmente incluye 207 investigadores de 179 centros participantes de 24 países de cuatro continentes, estando registrado en el ClinicalTrials.gov (NCT 02832245)<sup>8</sup>.

Los pacientes que incluye son todos aquellos con un tromboembolismo venoso confirmado de forma objetiva y seguidos al menos durante tres meses tras el diagnóstico, disponiéndose actualmente de más de 117.000 pacientes.

En el RIETE no hay ninguna restricción o indicación de diagnóstico o tratamiento, debiéndose registrar la práctica clínica habitual por cada investigador (a lo que se compromete por acuerdo contractual), haciendo especial énfasis en la recogida de todos los pacientes diagnosticados de forma consecutiva, e incluir una serie de variables consideradas críticas (actualmente 54) que son imprescindibles para ser considerado el paciente válido para el análisis.

En la actualidad, se recogen más de 500 variables en cada episodio de ETV, agrupadas en variables demográficas y de características basales de la ETV y comorbilidades de diagnóstico y tratamiento de la ETV y de evolución, con especial detalle en la actitud terapéutica adoptada para cada evento y la actitud ante el mismo.

El RIETE está sometido a exhaustivos controles de calidad, algunos que se realizan de forma automática mediante unos filtros dispuestos en la plataforma de entrada de los datos (disponible en: [www.riete.org](http://www.riete.org)) y un control periódico realizado por el centro coordinador del registro, S&H Medical Science Services.

Inicialmente, en el RIETE, se recogían solo pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP), pero su base de datos se ha visto ampliada sucesivamente a los diagnósticos de procesos asintomáticos y a las trombosis venosas del territorio esplácnico, trombosis venosas superficiales, retinianas o cerebrales.

Dado que siempre se ha considerado imprescindible mantener la calidad del RIETE para que fuera representativo de la vida real, se han realizado diferentes comparaciones con diversos estudios y, sobre todo, con una gran base de datos como es el registro de pacientes diagnosticados de ETV e ingresados en los hospitales españoles, aportado por el Ministerio de Sanidad de España, en el que se determinó la concordancia entre estos datos y los recogidos en el RIETE<sup>9</sup>.

Este hecho ha permitido que los resultados obtenidos del RIETE puedan ser considerados como RWD, y las conclusiones de los estudios basados en él, como RWE. Sus

publicaciones (más de 200 estudios originales) se centran en situaciones habituales de la práctica clínica de la ETV y en aquellos aspectos más controvertidos, como subgrupos de pacientes habitualmente no incluidos en los ECA (pacientes con fallo renal severo, fallo hepático, hemorragia reciente, cáncer diseminado, embarazo, trombocitopenia, etc.) y la identificación de patrones de comportamiento (de tratamiento o de evolución) y de pronóstico, y siempre como una fuente generadora de hipótesis para ayudar al clínico y a la investigación en el eventual diseño de nuevos ECA.

En los últimos años, además, se ha desarrollado un análisis *online* del RIETE, accesible de forma gratuita y actualizado mensualmente, en el que ante diferentes escenarios elegidos por el investigador, se puede obtener el resultado en relación a eventos a medio plazo (en los tres primeros meses) de todos los pacientes incluidos en dicho registro que cumplen esas determinadas características, desde situaciones comunes a algunas muy infrecuentes, lo que lo convierte en una herramienta especialmente útil en aquellos escenarios en los que se carece de “evidencia” obtenida mediante un ECA (disponible en: [www.rieteregistry.com](http://www.rieteregistry.com)).

Ha habido otros registros que han estudiado la ETV, la mayoría de ellos solo estuvieron activos durante un periodo determinado o no han tenido la profusión del RIETE. Hemos de destacar que, en los últimos años, ha surgido en España otro registro auspiciado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), denominado TESEO<sup>10</sup>, que se centra exclusivamente en los pacientes con ETV asociada a cáncer, que, lejos de competir, va a complementar la información de otros registros como el RIETE.

## Estudio RIETECAT

Los datos del RIETE se han utilizado puntualmente en la comparación de fármacos concretos. Así, se comparó la eficacia y seguridad a corto plazo (eventos a 15 y 90 días) de la utilización de enoxaparina administrada con una posología de una vez al día (a dosis de 200 UI/kg/día) o dos veces al día (100 UI/kg/12 horas), en los pacientes con un diagnóstico objetivo de TVP o EP sintomática<sup>11</sup>.

Mediante un análisis de regresión logística multivariable y de riesgos proporcionales de Cox, así como técnicas de PSM, se pudo asumir que las dos posologías de enoxaparina eran similares en cuanto a las recidivas de ETV a corto plazo, pero que las hemorragias mayores eran menos frecuentes cuando se utilizaba una posología de una vez al

día (que conllevaba una menor dosis diaria de enoxaparina, a diferencia de las posologías de otras heparinas de bajo peso molecular [HBPM] que pueden también prescribirse indistintamente con estas dos pautas).

Tras este estudio, nos propusimos en RIETE utilizar la misma metodología en un tema tan importante y frecuente como es la trombosis asociada a cáncer (TAC), que supone un 20% de todos los episodios de ETV, con una mayor tasa de complicaciones (hemorragias mayores, recidivas tromboembólicas venosas y muerte) que el resto de ETV. En cuanto a su tratamiento, ya se había demostrado en el estudio CANTHANOX<sup>12</sup>, aunque con un bajo número de pacientes (146 en total), que la enoxaparina administrada en una posología de 150 UI/kg/día era más eficaz (menos recidivas de ETV) y más segura (menos hemorragias) que la warfarina durante los tres primeros meses tras el diagnóstico del episodio de ETV.

Ya en 2003, el estudio CLOT<sup>13</sup> comparó warfarina con dalteparina utilizada a dosis de 100 UI/kg/12 horas durante el primer mes y 150 UI/kg/día durante los cinco meses siguientes, en 336 pacientes en cada grupo de tratamiento. Los resultados del estudio indicaron que, si bien no había diferencias en cuanto a la incidencia de hemorragias mayores o totales ni en la mortalidad, las recidivas de ETV se redujeron a la mitad con dalteparina. Estos resultados hicieron posible que dalteparina se mostrara durante casi dos décadas, hasta los primeros resultados de los ensayos con los anticoagulantes orales directos comparados con la propia dalteparina, como el tratamiento de preferencia en los pacientes con TAC.

Unos años después, se llevó a cabo el estudio CATCH<sup>14</sup>, que consideró comparar nuevamente una HBPM, la tinzaparina, con warfarina, aduciendo que habría que comprobar la superioridad de otra HBPM sobre warfarina antes de indicar que el tratamiento de la TAC debía realizarse con HBPM basándose en un solo ensayo clínico, el estudio CLOT. En este estudio, tinzaparina se utilizó a la misma dosis durante los seis meses, 175 UI/kg/día, en 449 pacientes, mientras que warfarina, en 451 pacientes, era iniciada a los 5-10 días de haber utilizado durante esos días tinzaparina a las mismas dosis que el otro grupo. Los resultados indicaron que no había diferencias en mortalidad ni en hemorragias mayores, con una tendencia a una menor incidencia de recidivas de ETV en los seis meses de tratamiento (*hazard ratio* o cociente de riesgo: 0,65; intervalo de confianza del 95%, 0,41-1,03,  $p = 0,07$ ) y una menor frecuencia de hemorragias no mayores en el grupo de tinzaparina.

Los resultados de estos dos grandes estudios llevaron a que las distintas sociedades recomendaran la utilización de HBPM como tratamiento a largo plazo (durante los seis primeros meses tras el diagnóstico de TAC), englobándose de una forma práctica a todas las HBPM, como si de un efecto de clase se tratara, si bien solo dalteparina y tinzaparina tenían de forma concreta incluida esa indicación en la ficha técnica, aunque no estaba contraindicada en el resto de HBPM. No obstante, como se recoge en el registro RIETE, la enoxaparina es la HBPM más utilizada en los pacientes con TAC, y no se espera que se realice un ECA comparándola con dalteparina o tinzaparina. Por ello, nos propusimos estudiar si los pacientes con TAC incluidos en el RIETE que eran tratados con enoxaparina (tanto con la posología de una como de dos veces al día durante las fases aguda y crónica) tenían una evolución diferente a aquellos tratados con dalteparina o tinzaparina<sup>15</sup>.

En junio de 2018, se valoraron los 84.918 pacientes incluidos en el registro, de los que 21.234 tenían un cáncer activo (25%) y habían sido diagnosticados entre 2009 y 2018. En un primer análisis, se observó que progresivamente con los años era más frecuente la utilización de una HBPM en el tratamiento de la TAC. En este estudio, solo se incluyeron los pacientes cuyo tratamiento se había iniciado en las primeras 48 horas tras el diagnóstico y solo a las dosis recomendadas (se permitía una variación de un 20% en la dosis diaria de HBPM), de forma que finalmente se compararon 3.526 pacientes tratados con enoxaparina y 925 con tinzaparina o dalteparina (754 y 171, respectivamente), excluyéndose también aquellos pacientes que habían cambiado su tratamiento a un anticoagulante con actividad antivitamina K o cualquier otro (no motivado por un evento adverso) en los primeros tres meses de tratamiento (Tabla 4).

Había algunas diferencias en los grupos de tratamiento. Así, los pacientes con EP o con TVP proximal aislada que habían sido inmovilizados durante al menos cuatro días en las semanas previas al diagnóstico de la TAC, o que recibían de forma concomitante un antiagregante, eran más frecuentemente tratados con enoxaparina (58, 80, 16 y 16% en el grupo de enoxaparina frente a 44, 62, 12 y 13% en el grupo de dalteparina/tinzaparina, respectivamente).

No había diferencias destacables en las comorbilidades en ambos grupos de tratamiento, ni tampoco en la localización de los cánceres (la mayoría eran cánceres sólidos, alrededor de un 92% en ambos grupos), salvo el cáncer de mama, que era mínimamente más frecuente en el grupo de dalteparina/tinzaparina que en el de enoxaparina (15% frente a 12%, respectivamente).

**Tabla 4.** Comparación de variables entre los grupos de tratamiento del estudio RIETECAT<sup>15</sup>.

	Enoxaparina (N = 3.526)	Dalteparina/ tinzaparina (N = 925)
<b>Características demográficas</b>		
Género: varón	1.670 (47%)	448 (48%)
Edad (años) (media ± DE)	68 ± 13	67 ± 13
<b>Presentación inicial</b>		
Embolia pulmonar (con/sin TVP)	2.058 (58%)	411 (44%)
TVP aislada	1.468 (42%)	514 (56%)
TVP proximal	1.178 (80%)	320 (62%)
<b>Factores de riesgo adicionales de ETV</b>		
Cirugía	486 (14%)	117 (13%)
Inmovilización previa ≥4 días	579 (16%)	114 (12%)
<b>Régimen de tratamiento</b>		
Dos dosis diarias	53%	0
Una dosis diaria	25%	100%
Varios cambios de régimen	22%	0
<b>Cambios de dosis</b>	34%	21%
<b>Tratamiento concomitante con antiagregantes</b>	540 (16%)	113 (13%)
<b>Meses desde el diagnóstico del cáncer (media ± DE)</b>	20 ± 42	23 ± 45
<b>Metástasis</b>	1.845 (52%)	504 (54%)
<b>No tratamiento antineoplásico</b>	1.040 (29%)	172 (19%)

Los valores se expresan como número de casos (%) salvo que se indiquen otras unidades.

DE: desviación estándar; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; TVP: significa trombosis venosa profunda.

Algo más de la mitad de los pacientes en ambos grupos presentaba metástasis en el momento del diagnóstico de la ETV, mientras que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer y la ETV era de 20 meses en el grupo de enoxaparina y de 23 meses en el de dalteparina/tinzaparina (Tabla 4).

La distribución de los cánceres era muy parecida a otros estudios. En la Tabla 5, se muestra que la distribución de los tumores de pulmón, colorrectales, genitourinarios y de mama, era muy parecida en los tres estudios: RIETECAT<sup>15</sup>, CLOT y CATCH; mientras que los tumores gastrointestinales, de páncreas y hepato biliares, eran más frecuentes en estos dos últimos estudios. La frecuencia de todos los tumores más frecuentemente incluidos en los estudios RIETECAT, DALTECAN<sup>16</sup> y TiCAT<sup>17</sup>, era superponible en los tres estudios, salvo los tumores genitourinarios, que en el estudio TiCAT eran casi el doble que en el RIETECAT.

Debemos recordar que CLOT y CATCH son ECA de una HBPM frente a warfarina, mientras que DALTECAN y TiCAT son estudios de cohorte de pacientes tratados más allá de seis meses con una HBPM, a criterio del investigador, al valorar que la probabilidad de recidiva de una ETV al suspender a los seis meses el tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de ETV era elevado (y el riesgo de hemorragia, bajo), sin tener un grupo comparador.

En los últimos años, se han publicado los resultados de los ECA que comparaban los anticoagulantes orales directos con actividad anti-Xa con dalteparina, HBPM elegida como es-

**Tabla 5.** Distribución de las neoplasias incluidas en el estudio RIETECAT y en los ensayos clínicos paradigmáticos y estudios de tratamiento a largo plazo de trombosis asociada a cáncer.

	CLOT <sup>13</sup>	CATCH <sup>14</sup>	DALTECAN <sup>16</sup>	TiCAT <sup>17</sup>	RIETECAT <sup>15</sup>
<b>Nº de pacientes (N)</b>	672	900	314	247	4,451
<b>Fármacos comparados</b>	Dalteparina y warfarina	Tinzaparina y warfarina	Dalteparina	Tinzaparina	Enoxaparina y dalteparina/tinzaparina
<b>Localizaciones de las neoplasias</b>					
<b>Pulmón (%)</b>	13	11	14	19	17
<b>Colorrectal (%)</b>	16	13	13	11	14
<b>Mama (%)</b>	16	9	9	14	13
<b>Hematológico (%)</b>	¿?	10	8	8	8
<b>Gastrointestinal (%)</b>	11	12	¿?	¿?	3
<b>Páncreas y hepato biliar (%)</b>	16	¿?	7	7	5
<b>Genitourinario (%)</b>	13	11	¿?	20	11

Los números representan el porcentaje de cada localización de la neoplasia respecto al total de neoplasias en cada estudio.

tándar del tratamiento de la TAC. Al margen de los resultados de estos estudios, que escapan al objetivo de esta monografía, destaca la similitud en el porcentaje de neoplasias de mama, genitourinarias, páncreas/hepatobiliar incluidas en los tres ensayos<sup>18-20</sup> y en RIETECAT (Tabla 6). En cambio, los tumores gastrointestinales estuvieron escasamente representados en los cuatro estudios, salvo en el SELECT-D<sup>19</sup>, en el que su frecuencia fue de al menos el doble que en los otros, al igual que para los tumores colorrectales, que estuvieron más representados en el SELECT-D y Caravaggio<sup>20</sup> que en los otros dos estudios.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, los pacientes del grupo de enoxaparina recibieron mayoritariamente un régimen de dos dosis diarias durante todo el periodo de tratamiento (53%), mientras que un 25% tuvieron un régimen de una vez diaria, y el resto (22%) tuvieron cambios de régimen durante los seis meses de tratamiento. Todos los pacientes del grupo de dalteparina/tinzaparina recibieron un régimen de una vez al día. En cuanto a la dosis, se produjo un cambio en el 34% de los pacientes del grupo de enoxaparina y en el 21% del grupo de dalteparina/tinzaparina. En relación con el tratamiento antineoplásico, el 71% de pacientes del grupo de enoxaparina recibían alguna modalidad de estos tratamientos, mientras que esto ocurría en el 81% del grupo de dalteparina/tinzaparina (Tabla 4).

En el análisis de los eventos producidos en los seis meses de tratamiento anticoagulante, se valoraron los habituales de recidivas de ETV, hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes y mortalidad, tanto global como causada por EP como hemorragia. Se realizó un análisis

univariable y, posteriormente, multivariable, en el que se incluyeron todas las variables importantes desde el punto de vista clínico (demográficas, factores de riesgo, forma de presentación de la ETV en el diagnóstico, localización del tumor, comorbilidades, variables de laboratorio y tratamiento concomitante, así como unas variables de ajuste, como son el tamaño del hospital (categorizado según el número de camas hospitalarias) y el año de diagnóstico de la TAC.

El análisis ajustado se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con la variable del tratamiento anticoagulante (enoxaparina y dalteparina/tinzaparina) tratada como una variable dependiente del tiempo.

Finalmente se realizó otro análisis mediante un ajuste de PSM, en el que se utilizaron las variables basales para ajustar los dos grupos de tratamiento anticoagulante en sus características basales y comparar los resultados.

Los resultados más robustos son los obtenidos tras el análisis de riesgos proporcionales de Cox y, sobre todo, tras el PSM. No se detectaron diferencias en las recidivas de ETV en los seis meses de tratamiento anticoagulante (tanto de forma global como por separado, recidivas de TVP y recidivas de EP), ni tampoco en las hemorragias mayores o no mayores clínicamente relevantes, ni en la mortalidad global o en la EP fatal o en la hemorragia fatal (Tabla 7). Estos resultados fueron similares con ambos métodos estadísticos y fueron consistentes tras el análisis de sensibilidad, lo que aportaba consistencia al estudio que, tras el análisis mediante PSM, intentaba simular un ECA, difícilmente realizable actualmente, quedando además avalado por la calidad del RIETE.

**Tabla 6.** Distribución de las neoplasias incluidas en el estudio RIETECAT y en los ensayos clínicos paradigmáticos y estudios de tratamiento a largo plazo de trombosis asociada a cáncer.

	Hokusai VTE Cancer <sup>18</sup>	Select-D <sup>19</sup>	Caravaggio <sup>20</sup>	RIETECAT <sup>15</sup>
<b>Nº de pacientes (N)</b>	1.050	406	1.155	4.451
<b>Fármacos comparados</b>	Edoxabán y dalteparina	Rivaroxabán y dalteparina	Apixabán y dalteparina	Enoxaparina y dalteparina/tinzaparina
<b>Localizaciones de las neoplasias</b>				
<b>Pulmón (%)</b>	14	12	17	17
<b>Colorrectal (%)</b>	15	25	20	14
<b>Mama (%)</b>	13	10	13	13
<b>Gastrointestinal (%)</b>	5	10	4	3
<b>Páncreas y hepatobiliar (%)</b>	8	8	7	5
<b>Genitourinario (%)</b>	13	12	12	11

Los números representan el porcentaje de cada localización de la neoplasia respecto al total de neoplasias en cada estudio.

**Tabla 7.** Análisis de los eventos en el estudio RIETECAT<sup>15</sup>.

	Enoxaparina N = 3.526	Dalteparina/ tinzaparina N = 925	Análisis multivariable HR (IC del 95%)	Análisis de PSM HR (IC del 95%)
Recidivas de ETV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,83 (0,41-1,70)	0,90 (0,43-1,90)
Recidivas de TVP	36 (1,0%)	11 (1,2%)	0,79 (0,41-1,56)	0,73 (0,35-1,38)
Recidivas de EP	35 (1,0%)	12 (1,3%)	0,82 (0,50-1,34)	0,81 (0,48-2,46)
Hemorragias mayores	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,52 (0,90-2,58)	1,40 (0,80-2,46)
Hemorragias no mayores clínicamente relevantes	181 (5,1%)	41 (4,4%)	0,88 (0,55-1,41)	0,89 (0,53-1,49)
Mortalidad global	666 (1,9%)	157 (17%)	0,97 (0,81-1,16)	1,07 (0,88-1,30)
EP fatal	33 (0,94%)	6 (0,65%)	1,05 (0,43-2,55)	1,00 (0,37-2,71)
Hemorragia fatal	15 (0,43%)	5 (0,54%)	0,57 (0,20-1,66)	0,44 (0,12-1,65)

EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HR: cociente de riesgo (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; PSM: emparejamiento por puntaje de propensión (*propensity score matching*); TVP: trombosis venosa profunda.

## Impacto de los resultados del estudio RIETECAT

Los resultados del estudio RIETECAT, que tienen como apoyo una base de datos de pacientes con ETV que son reflejo de RWD, han sido obtenidos mediante diferentes análisis estadísticos más o menos complejos que, en algún caso, simulan la realización de un ensayo clínico. Esto ha hecho posible considerar que ha obtenido una evidencia lo suficientemente robusta y asimilable a la de la más alta calidad metodológica y, en consecuencia, se han obtenido RWE. Este hecho ha sido reconocido por la EMA que, en virtud de los resultados del estudio RIETECAT, ha modificado la ficha técnica de enoxaparina de tal forma que ahora queda incluida de forma explícita (al igual que en el caso de dalteparina y tinzaparina, que obtuvieron esta indicación mediante la realización de sus respectivos ensayos clínicos<sup>13,14</sup>) como “tratamiento extendido de la TVP y del EP y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo”<sup>21</sup>.

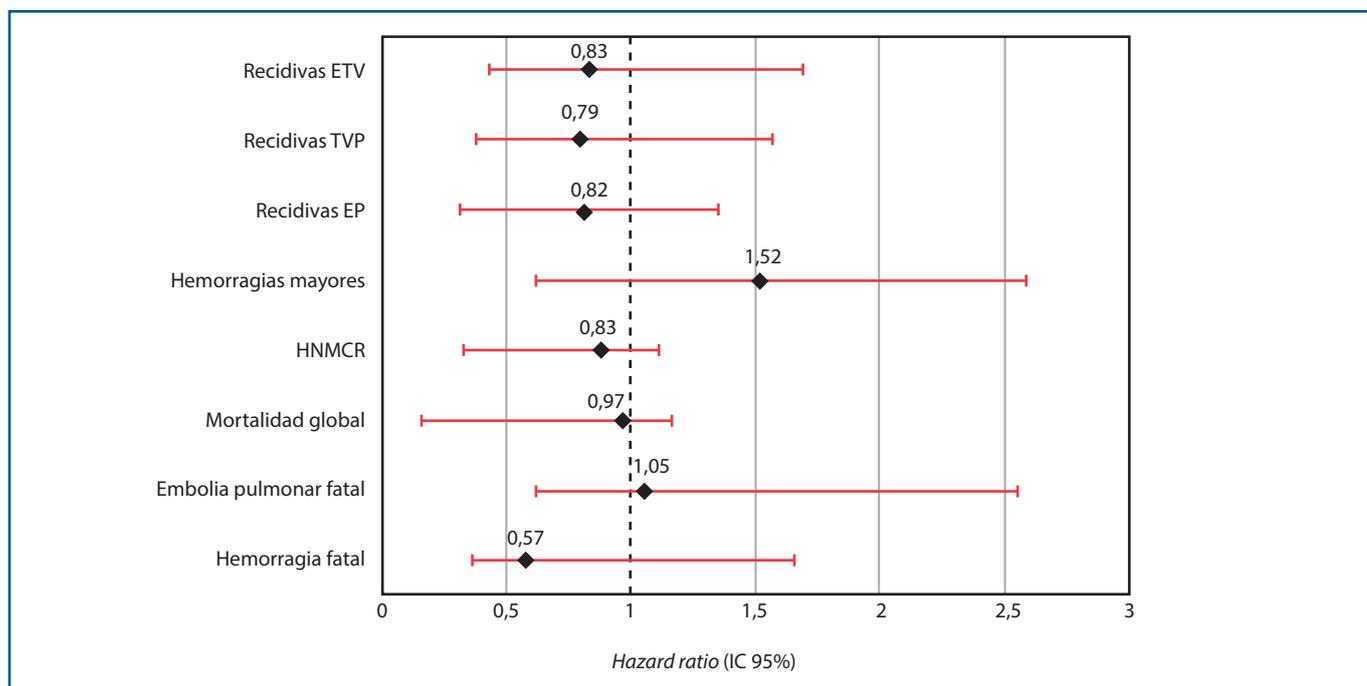
Esta ampliación de indicaciones de diferentes medicamentos ya existentes y que no van a someterse a nuevos ensayos clínicos para obtener esas nuevas indicaciones terapéuticas o, más frecuentemente, la utilización de las bases de datos para una nueva indicación de un nuevo fármaco que no será sometido a un ensayo clínico debido a que, por ejemplo, la incidencia de la enfermedad no lo permite,

condicionará la indicación a utilizar registros de series de casos (escasamente numerosos) en el segundo supuesto y a la utilización de bases de datos consideradas como RWD, que permiten obtener resultados y conclusiones similares en calidad a un ensayo clínico como para considerarse RWE. En el momento de realizar el análisis del estudio RIETECAT, la FDA había aprobado dos fármacos, tacrolimus para el trasplante pulmonar y onasemnogene abeparvovec-xioi para el tratamiento de la atrofia muscular espinal, basándose exclusivamente en la comparación de los datos de un registro con datos históricos y en los resultados de una serie de casos tratados frente a la evolución natural de la enfermedad, respectivamente<sup>4</sup>.

Así, la FDA apoyaba la comercialización de los fármacos o la ampliación de sus indicaciones no basadas en los ECA, sino en RWD/RWE, para lo cual promovía la realización de registros de calidad contrastada, sobre todo en todos aquellos escenarios en los que los ECA no aportarán evidencia.

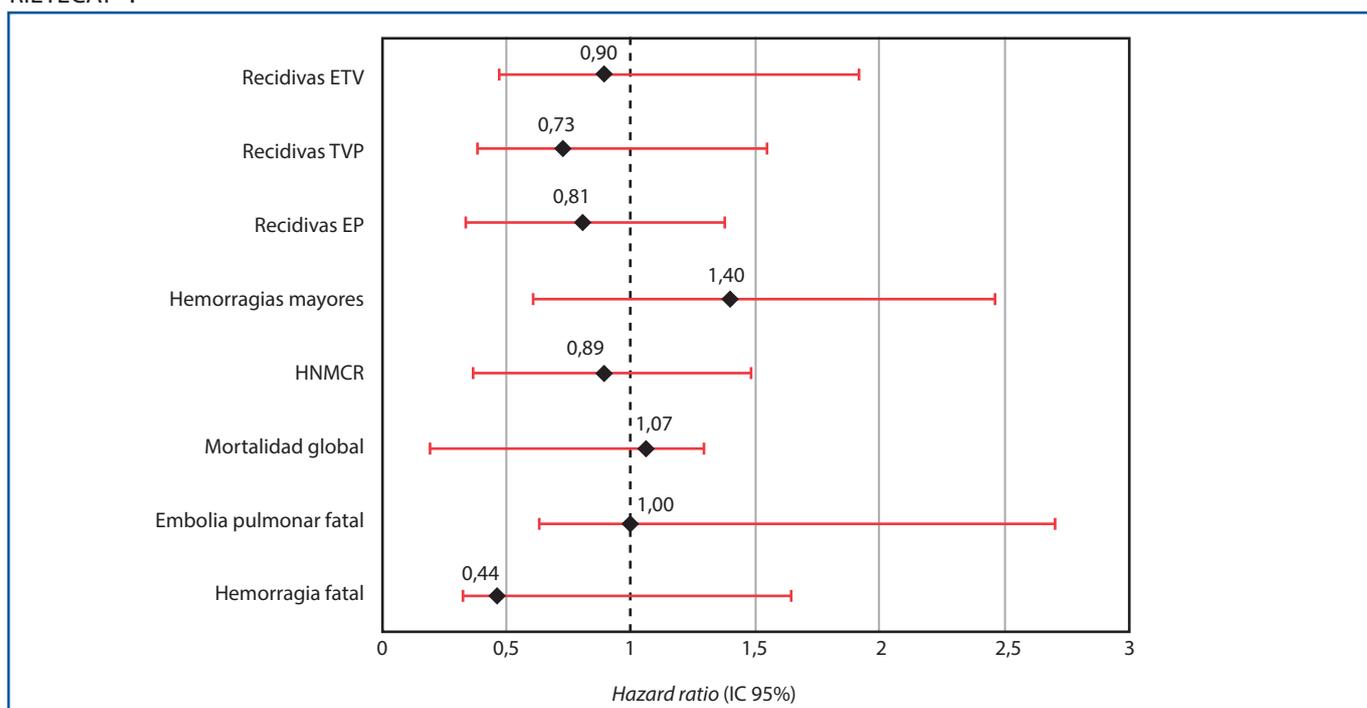
Tras un periodo en el que la MBE se basaba exclusivamente en los resultados de los ECA y los metaanálisis, minusvalorando el resto de estudios, se ha demostrado que la obtención de RWD fundamentada en bases de datos y registros de una fiabilidad contrastada garantiza una calidad de los resultados superponible a la de los ECA, aportando conocimiento en la porción del espectro de la enfermedad que no es valorada por el ECA y permitiendo el desarrollo de la investigación de calidad con menores costes y menos restrictiva para los investigadores.

**Figura 1.** Representación gráfica de la comparación de eventos entre los grupos de enoxaparina y dalteparina/tinzaparina tras el análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox en el estudio RIETECAT<sup>15</sup>.



EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante; HR: cociente de riesgo (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; TVP: trombosis venosa profunda.

**Figura 2.** Representación gráfica de la comparación de eventos entre los grupos de enoxaparina y dalteparina/tinzaparina tras el análisis multivariable con el apareamiento por puntaje de propensión (*propensity score matching*) en el estudio RIETECAT<sup>15</sup>.



EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante; HR: cociente de riesgo (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; TVP: trombosis venosa profunda.

## Puntos clave

- Siguiendo las indicaciones de la MBE, los ECA son el tipo de estudio de investigación que más calidad metodológica aportan.
- Actualmente, las grandes bases de datos y, sobre todo, los registros de calidad contrastada permiten obtener una información detallada y extensa de la enfermedad en cuestión.
- Existen métodos estadísticos que permiten asimilar los resultados del análisis de los datos de un registro a los de un ECA.
- El estudio RIETECAT, utilizando datos del RIETE, permitió comparar los eventos a los seis meses de tratamiento de pacientes con una TAC y tratados con enoxaparina o con dalteparina/tinzaparina, y comprobó la similitud de ambas opciones terapéuticas.
- Las agencias reguladoras promueven la realización y la utilización de registros de calidad para obtener resultados que permitan fundamentar o ampliar las indicaciones terapéuticas de los fármacos sin necesidad de realizar ECA.
- Los registros de calidad permiten transformar los RWD en RWE.

## Bibliografía

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based Medicine: a new approach to teaching the practice of Medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.
3. Food and Drug Administration. Framework for FDA's real-world evidence program. [Internet]. FDA; 2018. [Consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/120060/download>
4. Concato J, Corrigán-Curay J. Real-World Evidence-Where are we now? *N Engl J Med*. 2022;386(18):1680-2.
5. European Medicines Agency. Promote use of high-quality real-world data (RWD) in decision making. [Internet]. EMA. [Consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-regulatory-science-2025-promote-use-high-quality-real-world-data-rwd-decision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-regulatory-science-2025-promote-use-high-quality-real-world-data-rwd-decision_en.pdf)
6. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):163-94.
7. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885.
8. Bikdeli B, Jiménez D, Hawkins M, Ortiz S, Prandoni P, Brenner B, et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost*. 2018;118(1):214-24.
9. Guijarro R, Montes J, San Román C, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2008;19(6):443-6.
10. Muñoz-Langa J, Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, De Castro EM, Pérez-Segura P, Cánovas MS, et al. Rationale, design and methodology of TESEO study: a registry of thrombosis and neoplasia of SEOM (Spanish Society of Medical Oncology). *Clin Transl Oncol*. 2021;23(4):799-811.
11. Trujillo-Santos J, Bergmann JF, Bortoluzzi C, López-Reyes R, Giorgi-Pierfranceschi M, López-Sáez JB, et al. Once versus twice daily enoxaparin for the initial treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):429-38.
12. Meyer G, Marjanovic Z, Valche J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729-35.
13. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53.
14. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):677-86.
15. Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, Pedrajas JM, Gómez-Cuervo C, Ballaz A, Braester A, et al. Enoxaparin versus dalteparin or tinzaparin in patients with cancer and venous thromboembolism: The RIETECAT study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(4):e12736.
16. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparina for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1028-35.
17. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquívias I, Marín-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res*. 2017;157:90-6.
18. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, García D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24.
19. Young AM, Marshall A, Thilwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23.
20. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607.
21. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de CLEXANE. [Internet]. En: [cima/aemps.es](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62472/FT_62472.pdf). AEMPS. Feb 2022. [Consultado 16 Ago 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62472/FT\\_62472.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62472/FT_62472.pdf)



ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



# CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de



Campus Sanofi

Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz  
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



<https://campus.sanofi.es/es/ciencia/trombosis>



sanofi