



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

# Manejo del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y cáncer

Management of anticoagulant treatment in patients  
with atrial fibrillation and cancer

**Autora:**

**Belén Quesada Morón**

**Directora:**

**M<sup>a</sup> Esther Franco García**

**Codirector:**

**José Manuel Calvo Villas**

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Zaragoza**

**Curso 2020-2021**

## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
JUSTIFICACIÓN .....	5
OBJETIVO .....	5
MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
Búsqueda en bases de datos.....	5
Criterios de inclusión.....	6
Criterios de exclusión .....	6
RESULTADOS .....	6
Fibrilación auricular.....	6
Cáncer.....	7
Fibrilación auricular y cáncer .....	8
Escala de estratificación de riesgo tromboembólico y hemorrágico .....	9
Anticoagulantes.....	11
Evidencia científica disponible .....	15
Interacciones entre anticoagulantes y fármacos antitumorales .....	21
Elección del fármaco anticoagulante .....	23
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES .....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

## ABREVIATURAS

- ACV: accidente cerebrovascular
- ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
- AIT: ataque isquémico transitorio
- AT: antitrombina
- AVK: antagonistas de la vitamina K
- cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
- COH: Cardiología-Oncología-Hematología
- CV: cardiovascular
- ECV: enfermedad cardiovascular
- EP: embolia de pulmón
- ETEV: enfermedad tromboembólica venosa
- FA: fibrilación auricular
- FANV: fibrilación auricular no valvular
- FC: frecuencia cardiaca
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FRCV: factores de riesgo cardiovascular
- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- HIC: hemorragia intracraneal
- HNF: heparina no fraccionada
- HTA: hipertensión arterial
- IBP: inhibidores de la bomba de protones
- IC: insuficiencia cardiaca
- IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
- INR: índice internacional normalizado
- PT: tiempo de protrombina
- RT: radioterapia
- RCV: riesgo cardiovascular
- TEP: tromboembolismo pulmonar
- TEV: tromboembolismo venoso
- TFG: trabajo fin de grado
- TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado
- TP: tiempo de protrombina
- TOH: tratamiento onco-hematológico
- TVP: trombosis venosa profunda
- VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

## RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes con fibrilación auricular (FA) y cáncer son cada vez más frecuentes en las consultas, consumiendo importantes recursos humanos y materiales en su atención. Son pacientes que, en su mayoría, añadido al tratamiento de fibrilación auricular y cáncer, requerirán de tratamiento anticoagulante. Es preciso buscar el equilibrio entre la necesidad de reducir el riesgo trombótico sin incrementar el riesgo hemorrágico, lo cual puede resultar complejo. Para el manejo de la anticoagulación no se dispone de ensayos clínicos específicos en pacientes con FA y cáncer que ayuden en la elección del anticoagulante más adecuado. Es preciso buscar evidencia científica en otro tipo de estudios como metaanálisis, consensos y guías de sociedades científicas. **Objetivo:** Revisar y recoger la evidencia disponible y actualizada acerca del manejo de la anticoagulación en los pacientes con FA y cáncer activo. **Material y métodos:** Revisión bibliográfica utilizando diferentes bases de datos (Pubmed®, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), Elsevier Scopus®). **Resultados y Discusión:** En los trabajos revisados que comparan el uso de anticoagulantes orales clásicos como warfarina frente a los anticoagulantes de acción directa (ACOD) para este grupo de pacientes, los ACOD han demostrado ser al menos tan eficaces como la warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos, además de asociar una incidencia menor de hemorragias clínicamente significativas (en especial hemorragias intracraneales) y muertes por cualquier causa. En el manejo idóneo de este grupo de pacientes resulta fundamental un trabajo en equipo, como el desarrollado en las unidades de cardio-onco-hematología (COH) que aportan un abordaje integral en la atención del paciente con FA y cáncer que incluye la búsqueda del mejor anticoagulante para cada paciente. **Conclusiones:** A día de hoy no hay escalas específicas de valoración de riesgo trombótico ni hemorrágico para población oncológica con FA, por lo que usamos las ya validadas para la población general. Los expertos están a favor del uso de los ACOD como anticoagulante oral frente a los fármacos antivitamina K (AVK) en pacientes con FA y cáncer, por el menor riesgo hemorrágico asociado. Todo ello añadido a las ventajas que por sí mismos ya aportan los ACOD: grado de anticoagulación más predecible, no precisar frecuentes controles analíticos, menor interferencia con la dieta y con fármacos. El dabigatrán es un ACOD de interés en estos pacientes ya que en los hospitales se dispone de su antídoto específico y de acción inmediata, el idarucizumab y también dispone de una dosis más reducida indicada en los pacientes de alto riesgo hemorrágico (caso del paciente oncológico con FA). Es primordial asegurar la atención integral del paciente con FA y cáncer, siendo de gran interés las unidades de COH en la gestión de la atención a estos pacientes. El control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en el paciente oncológico con FA es otro pilar importante de su tratamiento cardio-oncológico y anticoagulante. Las recomendaciones generales y de manejo para el paciente con FA y cáncer no difieren de las indicadas para pacientes con FA sin cáncer, asumiendo que estos pacientes generalmente tienen un riesgo hemorrágico más elevado.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular, cáncer, ensayos clínicos, hemorragia, anticoagulantes orales, factores de riesgo, trombosis.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with atrial fibrillation (AF) and cancer are more common in medical consults, requiring huge human and material resources in their care. These patients, in their majority, added to the treatment of atrial fibrillation (AF) and cancer, will require anticoagulant treatment, being necessary to find a balance between the need to reduce the thrombotic risk without increasing the risk of bleeding, which can be complex. There are no

specific clinical trials in patients with AF and cancer for management of anticoagulation, in order to help in the choice of the most appropriate anticoagulant. This make mandatory to look for scientific evidence in other types of scientific studies such as meta-analysis, expert consensus and guidelines from scientific societies. **Objective:** To review a collection of the available and updated evidence about the management of anticoagulation in patients with AF diagnosed of active cancer. **Material and methods:** Literature review through different medical databases (Pubmed®, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), Elsevier Scopus®) **Results and discussion:** In the reviewed articles comparing the use of classic oral anticoagulants such as warfarin versus direct-acting oral anticoagulants (DOAC) for this group of patients, DOACs have shown to be at least as useful as warfarin in preventing of thromboembolic events, in addition to be linked to a lower incidence of clinically significant bleeding (especially intracranial bleeding) and deaths from any cause. In the ideal management of this patients, multidisciplinary approach is essential, such as the cardio-onco-hematology (COH) units, which provide a comprehensive medical care of patients with AF and cancer that includes the search for best anticoagulant for each patient. **Conclusion:** To date, there are no specific scales in assessment of thrombotic nor bleeding risk for oncological population with AF, so we use those scales already validated for the general population. Experts on anticoagulation are in favor of the use of DOACs as an oral anticoagulant against vitamin K antagonist (VKA) in patients with AF and cancer, due to the lower risk of bleeding. Moreover, we must add the major pharmacologic advantages that DOACs have over AVK: more predictable degree of anticoagulation, requiring less analytical controls, fewer interference with diet and interaction with other drugs. Dabigatran etexilate is a DOAC of interest in these patients since its specific and immediate-acting antidote, idarucizumab, is available in hospitals, and dabigatran also has a lower dose indicated in patients at high risk of bleeding (in patients diagnosed of cancer with AF). It is essential to ensure comprehensive care for patients with AF and cancer, and the COH units are of great interest in medical manage of these patients. Control of CVRF in oncological cancer patients with AF is another main pillar of their cardio-oncological and anticoagulant treatment. General recommendations on management of patients with AF and cancer are similar than recommended in guidelines for patients with AF without cancer, assuming that the risk of bleeding is normally higher in patients with cancer.

**Key words:** Atrial fibrillation, cancer, clinical trials, hemorrhage, oral anticoagulant therapy, risk factors, thrombosis.

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia incluida en el grupo de las taquiarritmias supraventriculares. Supone un problema a nivel mundial siendo a día de hoy la arritmia más común en la población general, sobre todo en personas de edad avanzada <sup>1</sup>. Afecta a cerca de 11 millones de personas en toda Europa, con una incidencia acumulada aproximada de 880.000 casos nuevos al año <sup>1</sup>. Se espera que para el año 2030 la prevalencia de la FA aumente en un 70% <sup>1</sup>.

Cáncer es el término con el que nos referimos a un grupo de enfermedades donde hay una división anormal de las células con la capacidad de invadir tejidos vecinos. Actualmente es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. En este trabajo fin de grado (TFG) se utiliza el concepto de “cáncer activo” para hacer referencia a aquellos pacientes que presentan un diagnóstico de cáncer o metástasis en el año previo y/o a aquellos pacientes que están en tratamiento onco-hematológico activo <sup>2</sup>

La FA y el cáncer son dos patologías que están relacionadas entre sí. En pacientes oncológicos se ha visto un aumento de la incidencia de la FA, sobre todo en aquellos que necesitaron tratamiento quirúrgico antitumoral, en especial en tórax <sup>3</sup>. Otros factores de riesgo que influyen en esta asociación son el estadio del cáncer, la hipertensión arterial (HTA), el sexo masculino, una edad avanzada, la necesidad de transfusiones sanguíneas y algunos tratamientos oncológicos y farmacológicos <sup>3</sup>.

La decisión de anticoagular o no una FA se toma en función del riesgo trombótico estratificado para lo cual, en la población general, se utiliza la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc actualizada <sup>4</sup>. Esta escala también la usamos en los pacientes con cáncer activo, a pesar de no estar validada en este grupo de pacientes. Del mismo modo, se debe estratificar el riesgo hemorrágico, para lo cual usamos habitualmente la escala HAS-BLED <sup>5</sup>, tampoco validada en la población oncológica.

Los anticoagulantes son uno de los fármacos más empleados hoy en día, con cerca de un millón de pacientes anticoagulados en España, cifra que irá en aumento debido al envejecimiento poblacional y al incremento de los factores de riesgo de riesgo cardiovascular (RCV). Entre los fármacos anticoagulantes disponibles, los más utilizados en la práctica clínica actual son los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Hoy en día, en la práctica clínica diaria se cuenta con las unidades de COH (unidades formadas por las especialidades de Cardiología-Oncología-Hematología) cuyo fin es garantizar un manejo global de los pacientes oncológicos con FA, además de asegurar que se toma la mejor decisión en el inicio de tratamiento anticoagulante para ellos, porque actualmente no se dispone de ensayos clínicos que guíen la decisión en la elección del anticoagulante más adecuado en los pacientes con FA y cáncer <sup>2</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Dado el aumento en el número de consultas médicas de pacientes con FA y cáncer y la no disponibilidad de ensayos clínicos que indiquen qué fármaco anticoagulante usar, resulta de interés revisar la evidencia científica sobre el tratamiento anticoagulante en estos pacientes que las unidades de atención multidisciplinar de Cardiología-Oncología-Hematología (COH) desempeñan en esta atención médica.

## OBJETIVO

Revisar y recoger la evidencia disponible y actualizada acerca del manejo de la anticoagulación en los pacientes con FA y cáncer activo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este TFG no solicitamos la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Comunidad de Aragón por tratarse de una revisión bibliográfica y no utilizar datos ni muestras biológicas personales.

### Búsqueda en bases de datos

Se realizó la búsqueda de trabajos publicados entre el mes de diciembre de 2020 hasta el mes de mayo de 2021 utilizando para ello distintas bases de datos, la biblioteca de Cochrane y la herramienta de búsqueda unificada AlcorZe de la Universidad de Zaragoza (proporciona el

acceso a diferentes fuentes internas de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza como a bases de datos como fuentes externas).

Las bases de datos y las páginas webs utilizadas para la realización de esta revisión bibliográfica fueron las siguientes:

- Pubmed®
- Pubmed Advanced Search Builder®
- ScienceDirect®
- Scopus®
- Clinicaltrials.gov®

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron:

- Atrial fibrillation
- Cancer
- Clinical trials
- Hemorrhage
- Oral anticoagulant therapy
- Risk factor
- Thrombosis

((Atrial fibrillation) AND (cancer)) AND (anticoagulant therapy)) OR (risk factors)

(Oral direct anticoagulant) AND (indications)

Justo antes de la edición definitiva de este TFG (18 de mayo de 2021) se realizó una última búsqueda bibliográfica sobre el tema *atrial fibrillation, cancer and anticoagulant therapy*.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que incluyesen información actualizada y de interés relacionada con el objetivo del trabajo así como aquellas recomendaciones, indicaciones y contraindicaciones en el uso de los anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular y cáncer.

### Criterios de exclusión

Se descartaron aquellos trabajos cuyo objeto de estudio no fuesen (total o parcialmente) pacientes con FA y cáncer en tratamiento anticoagulante así como aquellos que no aportasen información actualizada de interés para este TFG. Del mismo modo, se excluyeron aquellos artículos que no estuviesen redactados en inglés o español total o parcialmente.

## RESULTADOS

### Fibrilación auricular

Como se recoge en la bibliografía <sup>6</sup> la incidencia y prevalencia de la FA ha aumentado en los últimos años, siendo la prevalencia de la FA hoy en día en torno al 4,4% (con un intervalo de confianza del 95%: 3,8-5,1). En algunos estudios es similar en ambos sexos (prevalencia en varones 4,4% [3,6-5,2] y la prevalencia en mujeres 4,5% [3,6-5,3]) y en otros estudios se muestra un predominio en el sexo masculino (algunos autores estiman que la FA es un 13% más frecuente en varones que en mujeres <sup>1</sup>) pero siendo común el incremento asociado a la edad <sup>6</sup>.

En España se estima que la FA afecta a cerca de un millón de personas, de los cuales aproximadamente 100.000 pacientes están aún sin diagnosticar, lo que subestima la prevalencia de la enfermedad <sup>1</sup>.

Esta arritmia está muy vinculada al envejecimiento fisiológico y a factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tanto modificables como no modificables. En los países desarrollados se produce un aumento de la población expuesta a FRCV modificables como son por ejemplo un estilo de vida sedentaria, obesidad, consumo de alcohol y/o tabaco, consumo de drogas o consumo excesivo de cafeína. Por otro lado, entre los FRCV no modificables encontramos una edad >60 años, sexo masculino, raza negra, antecedentes familiares y/o antecedentes personales de cardiopatía (infarto agudo de miocardio (IAM), valvulopatía y/o insuficiencia cardíaca (IC)), FRCV clásicos como son diabetes mellitus (DM), HTA y dislipemia), y algunos fármacos que por sus características cardiotóxicas incrementan el riesgo de padecer una FA <sup>4</sup>.

Clínicamente, la FA puede ser asintomática (FA silenciosa) o cursar con síntomas, siendo los más frecuentes palpitaciones, sudoración, disnea y dolor localizado centrotorácico <sup>4</sup>. Esta arritmia asocia por sí sola numerosas complicaciones, entre las que destacan el riesgo de tromboembolismo, que se suma al mayor riesgo tromboembólico ya existente secundario a la edad avanzada.

Debido al riesgo asociado de presentar un accidente cerebrovascular (ACV) (ictus isquémico de origen cardioembólico, muy frecuentes en la FA), se debe estratificar el riesgo trombótico en los pacientes que padecen esta arritmia y pautar tratamiento anticoagulantes si está indicado, utilizando para ello la escala de estratificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc actualizada <sup>4</sup>. De igual forma, antes de pautar anticoagulación se debe valorar el riesgo hemorrágico del paciente, utilizando para ello la escala HAS-BLED <sup>5</sup>.

## Cáncer

Los datos disponibles apuntan a aproximadamente un total de 19,3 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo en el año 2020. Estimándose un incremento de hasta 29,5 millones de casos nuevos para el año 2040, lo que implica un aumento en un 63,1% más con respecto al año 2018 <sup>7</sup>. A nivel mundial, los tipos de cáncer más frecuentes en el año 2020 fueron el cáncer de mama, y de pulmón, seguidos del cáncer de colon-recto y el de próstata, por orden de frecuencia <sup>7</sup>.

REDECAN (red española de registros de cáncer) estimaba en España para el año 2020 un total de 277.394 de casos nuevos de cáncer para ambos sexos. Teniendo en cuenta al conjunto de la población, REDECAN estimó para el año 2020 que los que tendrían más incidencia serían el cáncer de próstata, seguido del cáncer de mama, cáncer de colon y el de pulmón <sup>8</sup>. Finalmente, en el año 2020 se diagnosticaron un total de 282.421 casos nuevos de cáncer para ambos sexos, siendo los más frecuentes el cáncer de colon-recto, próstata y mama, seguidos del cáncer de pulmón y el cáncer vesical <sup>9</sup>.

La supervivencia en los pacientes con cáncer ha aumentado (y continúa haciéndolo) con respecto a años pasados, gracias en parte al diagnóstico más precoz y al uso de tratamientos mejores y más efectivos, aunque resulten más agresivos. Así, el uso de fármacos antitumorales más agresivos también ha supuesto un incremento en la toxicidad secundaria al tratamiento; algunos fármacos (como los alquilantes, antraciclinas, antimetabolitos o inhibidores del VEGF) se asocian con una mayor aparición de eventos trombóticos y otras drogas eventos hemorrágicos (por ejemplo anticuerpos monoclonales, fármacos antiestrógenos o tamoxifeno

entre otros) <sup>2</sup>. Por otra parte, los pacientes oncológicos, bien por el propio tumor o su extensión, por los tratamientos utilizados o por el estilo de vida poco saludable (tabaco, sedentarismo, obesidad, entre otros) asociados a su enfermedad tumoral, tienen un riesgo más elevado que la población general a desarrollar eventos cardiovasculares <sup>10</sup>.

El cáncer favorece la aparición de trombos por la existencia de numerosos factores procoagulantes, destacando entre ellos: liberación de citocinas proinflamatorias, liberación de factor tisular o activación de la coagulación que favorecen la formación de un trombo. Además existen otros así factores de riesgo secundarios a la cirugía a las que se someten los pacientes en su proceso diagnóstico y/o terapéutico, al uso de catéteres de vía central, a la radioterapia y a algunos agentes quimioterápicos <sup>2</sup>.

Además, el cáncer también favorece la aparición de hemorragias (aparecen hasta en un 6-10% de los pacientes con cáncer avanzado), pudiendo ser incluso la primera manifestación clínica del tumor primario, presentarse con alteraciones analíticas o de manera tardía junto con el progreso de la enfermedad tumoral. Diversas causas explican el incremento de riesgo hemorrágico con respecto a la población general, como son la trombocitopenia que puede aparecer como efecto secundario por el uso de tratamientos oncológicos (fármacos quimioterápicos, radioterapia) o por el propio tumor que invade la médula ósea, como ocurre en las leucemias o linfomas; hemorragia por invasión tumoral local de estructuras vasculares, realización de procedimientos quirúrgicos, utilización de anticoagulantes en profilaxis o tratamiento de las trombosis, entre otras. Todos estos aspectos añaden dificultad al manejo del paciente oncológico <sup>11</sup>.

### Fibrilación auricular y cáncer

Diversos estudios han comprobado que el cáncer, además de presentar complicaciones comunes con la FA como el incremento en el riesgo de sufrir un evento trombotico, también se asocia a una mayor prevalencia de FA.

El estudio *REGARDS* de *O'Neal WT. et al Am J Cardiol* de 2015, que incluyó a 15.428 pacientes, concluyó que los pacientes con cáncer tenían una prevalencia de FA mayor que aquellos pacientes sin cáncer (OR= 1,19, 95%; intervalo de confianza [1,02-1,38]) a pesar de no poder demostrarse los mecanismos fisiopatológicos implicados, variando la prevalencia en función del tipo de cáncer y el tipo de tratamiento antitumoral utilizado (radioterapia, cirugía, quimioterapia) <sup>12</sup>.

En el año 2018 *Kattelus H. et al* publicaron el estudio *OPERA* donde tras seguir a 1.045 pacientes durante unos 16.3 años, concluyendo que, a pesar de que los pacientes con cáncer activo presentan una mayor probabilidad de desarrollar FA durante el periodo de seguimiento comparándolo con el grupo control (pacientes sin cáncer), la FA y el cáncer son factores de riesgo independientes entre sí y para confirmar su asociación causal son necesarios un mayor número de estudios que puedan explicar los mecanismos fisiopatológicos que participan <sup>13</sup>.

En el cáncer intervienen un número elevado de mecanismos fisiopatológicos complejos (figura 1) que ocasiona un estado inflamatorio sistémico en el paciente, lo que implica una importante agresión cardiaca, favoreciendo entre otras complicaciones, la aparición de una arritmia como es la FA y con ello un aumento del riesgo trombotico. El estado inflamatorio constante, provoca entre otras cosas, un remodelado estructural de las aurículas, favoreciendo la aparición de la FA. Además, este estado mantenido en el tiempo también aumenta el riesgo de infecciones, alteraciones metabólicas y de inflamación pericárdica. A los pacientes oncológicos

hay que sumarles la cardiotoxicidad a la que están expuestos secundaria al uso de agresivos fármacos antitumorales necesarios por su enfermedad oncológica. Todo en su conjunto favorece que el cáncer asocie un riesgo mayor que la población general de padecer FA <sup>14</sup>.

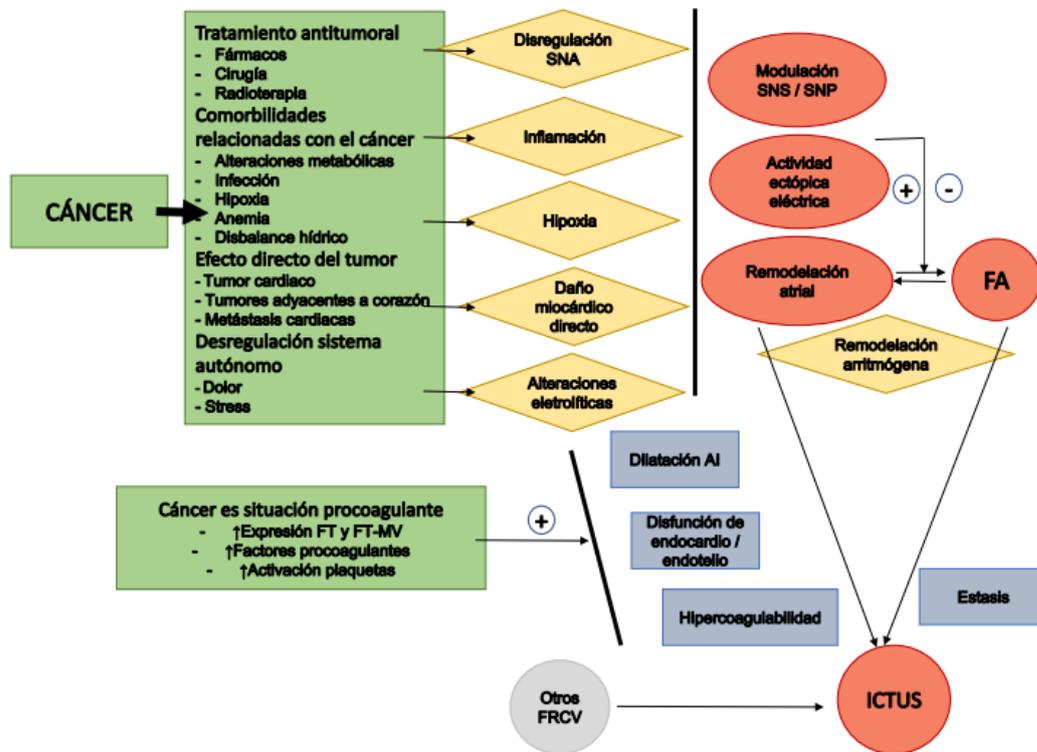


Figura 1: Cáncer como estado inflamatorio y procoagulante. Adaptada de Chu G et al. Blood reviews 2019

Aun así, la evidencia disponible sobre la asociación entre cáncer y FA es escasa y los resultados disponibles deben interpretarse dentro del contexto en el que el estudio se haya realizado, teniendo en cuenta las limitaciones que los pacientes oncológicos presentan (criterios de exclusión, pérdida de pacientes por fallecimiento o la posible recuperación de enfermedad tumoral) <sup>12</sup>.

Es frecuente que el paciente oncológico necesite más de un fármaco para tratar su enfermedad tumoral, lo que hace al paciente oncológico con FA suponga un reto en la práctica clínica, debido al elevado riesgo de padecer complicaciones e interacciones farmacológicas e incluso por las posibles interacciones de algunos de estos fármacos con los alimentos, lo que requiere un control integral y continuo del paciente, pudiendo definirlo como un “paciente complejo” <sup>4</sup>. Entendemos por paciente complejo aquellos pacientes que requieren de una atención sanitaria intensa, compleja o multidisciplinar, derivada de las patologías presentes, de las interacciones entre ellas mismas así como por ser imprescindible la necesidad de una red de apoyo funcional y social secundario a una pérdida de las capacidades funcionales <sup>4</sup>.

### Escalas de estratificación de riesgo tromboembólico y hemorrágico

La anticoagulación está indicada para prevenir la enfermedad tromboembólica sistémica, de manera general, para aquellos pacientes con factores de riesgo. En la práctica clínica habitual, se usa la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc actualizada <sup>3</sup>. El uso de esta escala (tabla 1) está validada para la población general con FA <sup>4</sup>, pero no se dispone de una escala validada de estratificación de riesgo tromboembólico en pacientes oncológicos con FA.

Descripción		Puntuación
<b>C</b>	Fallo cardiaco congestivo: clínica de fallo cardiaco, evidencia objetiva de disfunción del ventrículo izquierdo (moderada o severa) o miocardiopatía hipertrófica.	<b>1</b>
<b>H</b>	Hipertensión arterial o paciente en tratamiento hipertensivo.	<b>1</b>
<b>A</b>	≥75 años	<b>2</b>
<b>D</b>	Diabetes Mellitus: En tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina o Glucemia en ayunas > 125 mg/dl (7mmol/L)	<b>1</b>
<b>S<sub>2</sub></b>	Stroke: antecedente de ECV isquémico previo, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo.	<b>2</b>
<b>V</b>	Stroke: antecedente de ECV isquémico previo, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo.	<b>1</b>
<b>A</b>	Edad 65-74 años	<b>1</b>
<b>Sc</b>	Sexo femenino	<b>1</b>
<b>Puntuación máxima</b>		<b>9</b>

*Bajo riesgo tromboembólico: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 0 en varones o 1 en mujeres: no está recomendado pautar tratamiento antitrombótico (clase I, nivel A). CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=1 en varones o =2 en mujeres, podría considerarse tratamiento anticoagulante (clase II, nivel a). La anticoagulación está recomendada en pacientes con FA y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 2 en varones o ≥3 en mujeres (clase I, nivel A)*

*Tabla 1: Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Adaptada de Hindricks G, et al 2020 ESC guidelines. Eur Heart J. 2020*

Aunque el beneficio de la anticoagulación tras una indicación adecuada es indiscutible, lleva asociado un incremento de riesgo hemorrágico, siendo la hemorragia intracraneal la más grave (HIC) por sus temibles consecuencias, incluida la muerte. Por esta razón, debemos valorar el riesgo hemorrágico de cada paciente antes de iniciar la anticoagulación (recomendación clase I, nivel A)<sup>15</sup>.

Existen diferentes escalas de estratificación de riesgo hemorrágico, pero la que más se utiliza en la práctica clínica es la escala de valoración hemorrágica HAS-BLED (tabla 2), validada para la población general y que permite considerar con mejor criterio y seguridad un tratamiento anticoagulante para estos pacientes<sup>5</sup>.

Descripción		Puntuación
<b>H</b>	<b>Hipertensión arterial no controlada:</b> PAS <sup>1</sup> >160mmHg	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>Función Renal y/o hepática anormal:</b> paciente en diálisis, trasplante, Cr>200 umol/L, cirrosis, bilirrubina >2 del límite superior, transaminasas > 3 del límite superior	<b>1 punto por cada una</b>
<b>S</b>	<b>Stroke:</b> antecedentes de un episodio previo de ictus isquémico o hemorrágico	<b>1</b>
<b>B</b>	<b>Sangrado:</b> historia de hemorragia previa mayor, anemia o predisposición al sangrado	<b>1</b>
<b>L</b>	<b>Lábil INR:</b> TRT <sup>2</sup> < 60%	<b>1</b>
<b>E</b>	<b>Edad &gt; 65 años</b>	<b>1</b>
<b>D</b>	<b>Drugs</b> (antiagregantes plaquetarios; AINEs <sup>3</sup> ) y/o abuso de alcohol	<b>1 punto por cada una</b>
<b>Puntuación máxima</b>		<b>9</b>

*1.PAS: presión arterial sistólica 2.TRT: tiempo en rango terapéutico 3.AINEs: anti-inflamatorios no esteroideos HAS-BLED puntuación > 3 existe alto riesgo hemorrágico (clase II nivel a)*

*Tabla 2: Escala HASBLED. Adaptada de: Pisters R. et al. Chest 2010*

## Anticoagulantes

Los anticoagulantes se han ido incorporando con el paso de los años (figura 2), a la práctica clínica.

El descubrimiento, de manera accidental, de la heparina data del año 1916 cuando se extrajeron del hígado de ciertos animales (perro, buey) sustancias que presentaban propiedades anticoagulantes a las que denominaron “heparina”. En 1920 se comenzó el desarrollo clínico de la heparina no fraccionada (HNF). Se trata de un agente anticoagulante cuyo mecanismo de acción consiste en la unión a la antitrombina III provocando en ella un cambio conformacional que aumenta su capacidad inhibitoria sobre los factores de la coagulación (trombina, Xa)<sup>16</sup>.

En la década de los años 80, en Francia comenzaron a obtener, mediante fraccionamiento de la HNF otras moléculas más pequeñas de acción antitrombótica/anticoagulante, son las heparina de bajo peso molecular (HBPM). Por su menor peso molecular y tamaño de las fracciones de la heparina las HBPM producen menor inhibición de la trombina mientras que siguen inhibiendo el factor Xa, disminuyendo el riesgo de sangrado. La dosis de HBPM se indica tras la valoración, fundamentalmente del peso, función renal y si se desea acción profiláctica o terapéutica<sup>16,17</sup>.

La acción de las heparinas puede ser revertida por el sulfato de protamina.

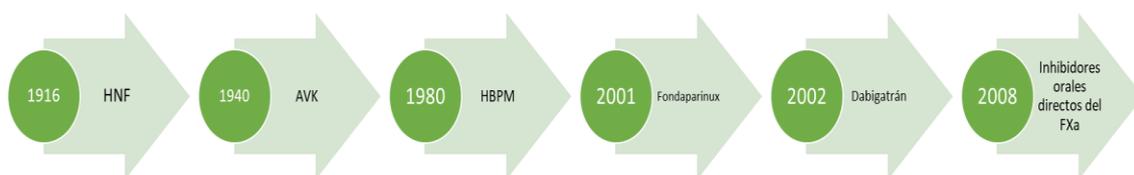


Figura 2 Aparición a lo largo del tiempo de los diferentes anticoagulantes

Hoy en día se consideran a las heparina agentes antitrombóticos efectivos a pesar de algunas desventajas destacables como es la vía de administración (vía parenteral), riesgo de hemorragias, osteoporosis o trombocitopenia autoinmune, además de la necesidad de control estricto de laboratorio que es obligado con la HNF en todos los pacientes (mediante el control del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)) y que también se recomienda en los pacientes con pesos extremos, embarazadas y sobre todo ante pacientes con insuficiencia renal que estén anticoagulados con HBPM<sup>18</sup>.

La warfarina, fármaco derivado de la 4-hidroximarina obtenido de fardos de trébol dulce fue el primer antagonista de la vitamina K (AVK) descubierto en los años 40 a partir de un estudio realizado a ganado vacuno que moría por hemorragias<sup>19</sup>. Durante décadas los AVK han sido los únicos anticoagulantes orales disponibles, y siguen siendo fármacos muy utilizados hoy en día a pesar de presentar una serie de inconvenientes como es la necesidad de mantener un rango terapéutico estrecho y con ello, un control de laboratorio exhaustivo mediante la determinación del INR (índice internacional normalizado) (manera de estandarizar los resultados de tiempo de protrombina (TP) independientemente del método utilizado para su estudio).

Para los pacientes con FA no valvular (FANV) se fija como objetivo un rango terapéutico del INR de 2-3. Mantener el INR dentro del rango terapéutico no siempre es sencillo, porque la acción de los fármacos AVK está sujeta a una gran variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta a una dosis concreta<sup>18-20</sup>. Así, el incremento de la cifra de INR (en especial

INR>5) se asocia con mayor riesgo hemorrágico y el descenso de INR (<2) con menor protección frente a eventos tromboembólicos. Hoy en día, los AVK más usados son la warfarina (en el mundo anglosajón) y el acenocumarol (el más ampliamente utilizado en España). Ambos son dicumarínicos y ejercen su acción por inhibición de la enzima epóxido-reductasa hepática, interfiriendo en el metabolismo de la vitamina K y no permitiendo que los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) se sintetizen con normalidad, por lo que son conocidos como fármacos anti-vitamina K. Los AVK tienen un inicio lento de su acción anticoagulante.

A partir del año 2001, se descubrió que una fracción específica de la heparina, un pentasacárido, era la parte de la misma que verdaderamente potenciaba la acción de la antitrombina para inactivar así al factor Xa, se trata del fondaparinux un agente antitrombótico más específico derivado de la heparina comercializado desde el año 2001, de administración parenteral <sup>21</sup>.

A partir de los años 80 y hasta que en 2002, para dar respuesta a las necesidades de lograr un fármaco anticoagulante con acción más predecible que permitiera liberar al paciente de los frecuentes controles de INR garantizando una adecuada anticoagulación, surgió el dabigatrán etexilato, un potente inhibidor directo de la trombina (factor IIa de la coagulación), que fue el primer anticoagulante oral de acción directa (ACOD) comercializado. Con el paso de los años, aproximadamente en 2008, fueron surgiendo el resto de ACOD, que son inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) <sup>19,20</sup>

Entre las principales ventajas que encontramos con los ACOD frente a los AVK es que en este nuevo grupo de anticoagulantes destaca el inicio rápido de su acción, menores interferencias farmacológicas y casi nulas interacciones con alimentos, salvo con aquellos alimentos que inhiban sus vías de metabolización (como el zumo de pomelo, que inhibe la enzima CYP3A4, aumentando así la biodisponibilidad del ACOD <sup>22</sup>). En comparación con los otros grupos de anticoagulantes disponibles, los ACOD permiten usar dosis fijas (tras el ajuste inicial de dosis), no precisan una monitorización analítica sistemática y, además de tener menos interacciones farmacológicas, disminuyen el riesgo de sangrados graves en comparación con los AVK <sup>15</sup>.

Debido al efecto anticoagulante predecible de los ACOD (tras el ajuste inicial siguiendo recomendaciones de la ficha técnica del ACOD elegido) a diferencia del uso de las heparinas o de los AVK, no es necesario realizar controles de los tiempos de coagulación regularmente; aunque recomendaciones de las fichas técnicas (recogidas en la tabla 3 <sup>23</sup>) sí recomiendan control clínico y de la función renal <sup>18</sup>.

Idarucizumab es el antídoto específico de dabigatrán. Es un anticuerpo monoclonal humanizado, que neutraliza de forma inmediata y específica la acción de dabigatrán sin asociar efectos protrombóticos. Está indicado en situaciones que requieran revertir el efecto de manera inmediata del dabigatrán, bien sea por la existencia de un episodio hemorrágico no controlado o con riesgo inminente de muerte o ante situaciones que requieran intervención quirúrgica o procedimientos urgente., La dosis recomendada es 5g vía intravenosa (dos viales de 2,5 g/50 ml) o mediante una inyección en bolus <sup>24</sup>.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<b>Posología habitual</b>	150mg/12h	20mg/24h	5mg/12h	60mg/24h
<b>Reducción de dosis</b>	110mg/12h	15mg/24h	2,5mg/12h	60mg/24h
<b>Criterio de reducción de dosis</b>	- Edad ≥80 años - Uso concomitante de verapamil. - Insuficiencia renal moderada (Acr: 30-49 ml/min) - Edad 75-79 años y riesgo hemorrágico elevado (tratamiento con AAS, AINE, clopidogrel...)	- Insuficiencia renal moderada (Acr:30-49 ml/min) - Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min)	Al menos 2 de 3 de los siguientes: - edad ≥ 80 años - peso ≤60 kg - creatinina sérica ≥1,5 mg/dL (133 micromol/L)	Si 1 de los siguientes: - CrCl 15-50mL/min - peso ≤60 kg - uso concomitante de dronedarona, ciclosporina, eritromicina o ketoconazol

Tabla 3: Ficha técnica de los anticoagulantes orales de acción directa; Informe de posicionamiento terapéutico. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2016 [citado febrero 2021]

Actualmente, las indicaciones para iniciar tratamiento anticoagulante con ACOD aprobadas en nuestro país son <sup>23</sup>:

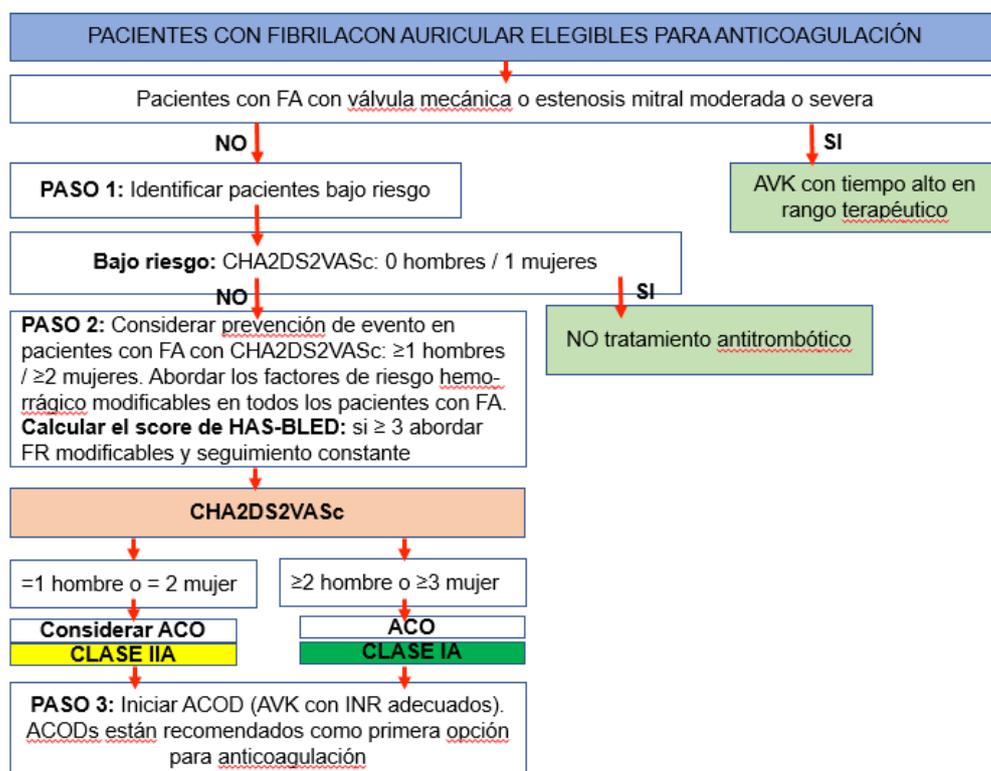
- Prevención de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular, con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; insuficiencia cardíaca (≥ clase II en la escala NYHA); DM; hipertensión: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP), y prevención de las recurrencias de TVP y de TEP en adultos: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán.

La indicación en cirugía ortopédica señalada y en FA sí está financiada por la Seguridad Social, no siendo así en el caso de tratamiento de la TVP ni del TEP <sup>23</sup>.

Aquellos pacientes con FA con afectación valvular (estenosis valvular u otra valvulopatía significativa) o con prótesis valvular mecánica no son candidatos de anticoagulación con ACOD; en estos pacientes los AVK siguen siendo el único anticoagulante oral posible. Para estos pacientes existe la posibilidad de entrar en procedimiento de autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. Por parte del servicio de Hematología, tras la preceptiva formación del paciente y/o sus cuidadores en la realización del autoanálisis de INR, dan la capacidad al paciente de ajustar dosis de AVK en función de la necesidad <sup>25</sup>.

Tras calcular el riesgo trombo-hemorrágico utilizando para ello las escalas de estratificación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc actualizada <sup>4</sup> y HAS-BLED <sup>5</sup> las guías de la European Society of Cardiology 2020 (ESC) propone, en población general con FA, el algoritmo que se muestra en la figura 3 para decidir si iniciar o no anticoagulación y si hacerlo ya o actuar previamente sobre alguno de los factores de riesgo hemorrágicos detectados <sup>4</sup>.

La guía de la ESC 2020 indica a los ACOD como primera opción para anticoagular al paciente con FA, sin que señale medidas diferentes para los pacientes oncológicos; pero en pacientes de riesgo hemorrágico alto sí aconseja valorar de preferencia el uso de dabigatrán a dosis bajas (110 mg/12h) o apixabán a la dosis que corresponda según ficha técnica <sup>4</sup>.



HAS-BLED: Hipertensión, función renal y/o hepática anormal, ictus, antecedente o predisposición al sangrado, INR lábil, edad >65 años, abuso de alcohol/fármacos.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: fallo cardíaco congestivo, hipertensión, edad > 75 años (dos puntos), Diabetes, ictus (dos puntos), edad 65–74, sexo femenino

Figura 3: Hindricks G, et al 2020 ESC guidelines. Eur Heart J. 2020

Tras estratificar el riesgo tromboembólico, si hay indicación de anticoagular, se debe excluir la existencia de contraindicaciones absolutas para el inicio de la anticoagulación, como son la existencia de sangrado intracraneal u otro sangrado potencialmente mortal, cirugía reciente (valoración individual según el tipo de cirugía) y trombocitopenia grave (en general recuento de plaquetas <50x10<sup>9</sup>/L) debiendo retrasarse la anticoagulación oral hasta conseguir el control de dichas situaciones <sup>26</sup>. En la Guía ESC de 2020 para FA, en ausencia de contraindicación absoluta para anticoagulación, la estimación del riesgo hemorrágico (aunque sea alto; HAS-BLED ≥3), no debería guiar *per se* las decisiones sobre anticoagular o no en la prevención del ictus <sup>23</sup>.

La edad avanzada considerada aisladamente, tampoco contraindica la anticoagulación. Los pacientes ancianos son los que más se benefician del tratamiento anticoagulante, pero son pacientes que se deben manejar con más precaución, ya que a partir de los 85 años, el riesgo hemorrágico con anticoagulantes aumenta un 40% por cada 10 años, en especial si se trata de pacientes oncológicos o con insuficiencia renal <sup>15</sup>.

Los fármacos anticoagulantes disponibles, deben usarse siguiendo las indicaciones y recomendaciones que constan en sus fichas técnicas, especialmente en los pacientes oncológicos con FA, ya que son pacientes complejos y en general polimedicados.

La guía ESC 2020 describe dos situaciones donde se podría plantear como alternativa al uso de anticoagulantes orales la opción del cierre de la orejuela izquierda (clase IIb) <sup>4</sup>

- Prevención de ACV en pacientes con FA que van a ser sometidos a cirugía cardiaca
- Prevención de ACV en pacientes con FA que presentan contraindicaciones a largo plazo para el uso de anticoagulación.

### Evidencia científica disponible

Tras la búsqueda bibliográfica en las fuentes empleadas en este TFG, no se encontraron ensayos clínicos específicos sobre la anticoagulación en pacientes con FA y cáncer activo. Además, los pacientes con cáncer activo fueron sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos que motivaron la aprobación del uso de los cuatro ACOD, por presentar un elevado riesgo hemorrágico o una esperanza de vida corta <sup>2</sup>.

La mayoría de los trabajos mencionados en este TFG sobre anticoagulación en pacientes oncológicos con FA tienen en común la preferencia del uso de ACOD frente al uso de AVK. En la tabla 4 se resumen los principales trabajos analizados en este TFG.

De reciente publicación en 2021, la *European Society of Cardiology (ESC)* publicó una nueva guía acerca del uso de ACOD en pacientes con FA <sup>27</sup>, con referencia a pacientes con FA y cáncer en el que reseña que los ACOD presentaron a dosis estándar resultados al menos tan seguros y eficaces en la prevención de episodios de ictus-embolismo sistémico como los AVK y muerte por cualquier causa. Destaca también la menor presencia de episodios de hemorragia intracraneal (HIC) y gastrointestinal (GI) y de hemorragias mayores con el uso de ACOD que con la warfarina <sup>27</sup>.

Debido a la falta de ensayos clínicos sobre anticoagulación oral en pacientes con FA y cáncer, la evidencia científica disponible se basa en subanálisis realizados a posteriori de los ensayos clínicos de autorización de los cuatro ACOD, extrapolación de resultados de ensayos clínicos sobre anticoagulación en pacientes con cáncer y trombosis venosa, resultados de metaanálisis, guías de práctica clínica y recomendaciones de expertos <sup>2</sup>.

El documento de consenso multidisciplinar de la SEMI-SEOM-SETH de 2018 <sup>26</sup> recomienda el uso de ACOD frente al uso tradicional de HBPM en los pacientes con trombosis y cáncer, siempre que no exista alto riesgo hemorrágico o posibilidad de interacciones farmacológicas entre el ACOD y el tratamiento oncológico activo del paciente. Otro documento de consenso de expertos y recomendaciones publicadas, *López-Fernández T. et al Rev Esp Cardiol. 2019* <sup>2</sup>, tras la revisión de la evidencia científica disponible también recomienda el uso de ACOD frente a HBPM en pacientes con FA y cáncer, mostrando una mayor eficacia y seguridad en el uso de ACOD como anticoagulante en pacientes con FA y cáncer <sup>2</sup>. A la hora de elegir entre el uso de HBPM y el uso de AVK, encontramos algunos artículos que abogan por el uso de la HBPM, entre ellos, *Insights into onco-cardiology, Farmakis et al. 2014 J Am Coll Cardiol* <sup>3</sup> establece que el uso de HBPM podría ser más beneficioso con respecto al uso de AVK ya que la HBPM presenta resultados más favorables en la prevención de episodios tromboticos en pacientes con ETEV y tumores sólidos no metastásicos <sup>3</sup>.

*The American College of Chest Physicians* aboga igualmente por el uso de HBPM frente al uso de AVK en este grupo de pacientes a pesar de reconocer que los beneficios a largo plazo de su uso como terapia anticoagulante en pacientes con FA y cáncer, dado que las HBPM no tienen la indicación en FA, deberían ser probados en ensayos clínicos <sup>5</sup>.

Por otro lado, los AVK (como la warfarina) son fármacos excelentes en la prevención de episodios tromboembólicos en la población general, sin embargo, su uso en pacientes con tratamiento onco-hematológico (TOH) es complejo debido a las interacciones farmacológicas (tabla 5), con la posibilidad de aumentar el riesgo hemorrágico si el INR se encuentra en niveles superiores al INR terapéutico.

El manejo del INR en pacientes con TOH es complicado. Esto se apoya en el artículo *The impact of new-onset cancer among veterans who are receiving warfarin for atrial fibrillation and venous thromboembolism* D.B Ambrus et al. *Thromb Res.* 2016, donde los autores concluyeron que los pacientes anticoagulados de forma crónica con warfarina presentaban en los primeros seis meses posteriores a un diagnóstico de cáncer un peor control del INR en comparación con los controles previos al diagnóstico de cáncer <sup>28</sup>.

Kim K et al, en el artículo *Effect of Non-Vitamin K Antagonist oral Anticoagulants (NOAC) in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer* *Korean Circ J.* 2018 <sup>29</sup> publicaron un estudio de cohortes retrospectivo y no aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad en el uso de ACOD frente a warfarina en 1.651 pacientes con FANV con diagnóstico de cáncer reciente frente al uso de warfarina. A pesar de las limitaciones a la hora de realizar el estudio concluyeron que en los pacientes con diagnóstico de cáncer reciente, el uso de ACOD presentaba menor incidencia de ictus isquémicos, de tasa de hemorragias (mayores) gastrointestinales e intracraneales y de mortalidad por cualquier causa que con la warfarina, sobre todo tras un año del diagnóstico del cáncer <sup>29</sup>.

En 2018, en *Blood advances* Shah et al. <sup>30</sup> publicaron un estudio de cohortes poblacional retrospectivo que incluyó 16.096 pacientes con cáncer activo que comenzaban tratamiento anticoagulante; se realizó seguimiento durante 1 año y se comparó el uso de tres de los ACOD (dabigatrán, apixabán y rivaroxabán) con el uso de la warfarina y también comparó los tres ACOD entre ellos. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron un ACOD presentaron un menor número de eventos isquémicos y/o episodios de hemorragias mayores así como una menor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) que con warfarina. También se encontraron diferencias en la comparativa entre ACOD: dabigatrán se asoció a un menor número de TEV que rivaroxabán y con apixabán ocurrieron menos episodios de hemorragia mayor y/o TEV que con rivaroxabán <sup>30</sup>.

*Cavallari I. et al Thromb Haemost* 2020 <sup>31</sup> publicó un metaanálisis cuyos resultados son favorables al uso de ACOD frente AVK en los pacientes oncológicos con FA, ambos anticoagulantes son eficaces para la prevención trombótica arterial y venosa, pero los ACOD se asociaron a una menor incidencia de hemorragia intracraneal estadísticamente significativa que los AVK con una incidencia del 0,3% de HIC con ACOD frente una incidencia de 0,6% de HIC con el uso de AVK [OR 0,37, 95% intervalo de confianza: 0,08-1,72 p=0,01] <sup>31</sup>.

El metaanálisis de *Mariani MV et al. J Thromb Thrombolysis* de 2020 <sup>32</sup> que comparó la seguridad y eficacia del uso de ACOD frente al uso de AVK en grupos de pacientes oncológicos con FANV, concluyó que los ACOD asociaban menor número de episodios trombóticos, así como de hemorragias en comparación con el uso de AVK.

Autor/ año/ referencia	Tipo de estudio	ACOD	ACOD/Warfarina	Pacientes (n)	Eficacia (valoración )	Seguridad (valoración)	Pacientes con cáncer activo (n)	Media de seguimiento (a)	NOS score
Melloni 2017 (34)	Análisis post hoc del ensayo ARISTOTLE	Apixabán	615/621	1236	SSE, IAM, muerte por todas las causas	Hemorragia mayor, cualquier hemorragia	157	1.8	9
Kim 2018 (29)	Cohortes poblacional retrospectivo	Dabigatrán, apixabán, rivaroxabán	388/388	776	SSE, ictus isquémico, hemorragia, IAM, ETEV	Hemorragia mayor, hemorragia GI, HIC y otras hemorragias	776	1.8	8
Fanola 2018 (35)	Análisis post hoc del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48	edoxabán	395/758	1153	SSE, ictus isquémico, IAM, muerte por todas las causas, muerte por causas cardiovasculares	Hemorragia mayor, hemorragia GI, cualquier hemorragia	1153	2.8	9
Shah 2018 (30)	Cohortes poblacional retrospectivo	Dabigatrán, apixabán, rivaroxabán	6075/10021	16096	Ictus isquémico, ETEV	HIC, hemorragia GI, otras hemorragias	16096	1	8
Chen 2019 (33)	Análisis post hoc del ensayo ROCKET AF	Rivaroxabán	Eficacia 307/329 Seguridad: 309/331	640	SSE, ictus isquémico, ictus hemorrágico, IAM, ETEV, muerte por todas las causas, muerte por causas cardiovasculares	Hemorragia mayor, HIC, cualquier hemorragia	50	1.9	8
Wu 2020 (37)	Cohortes poblacional retrospectivo	Dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, edoxabán	366/366	732	SSE, IAM, muerte por todas las causas	Hemorragia mayor, hemorragia GI	732	1	8
Cavallari 2020 (31)	Metaanálisis	Dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, edoxabán	1314/1347	2661	Eventos trombóticos E HIC	Hemorragia mayor, hemorragia GI, HIC	992	2.2	

NOS score: escala de Newcastle Ottawa para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios en los metaanálisis

Tabla 4: Metaanálisis de estudios publicados sobre anticoagulación en pacientes con FA y cáncer. Adaptada de Mariani MV et al. J Thromb Thrombolysis. 2020

La Guía ESC 2020 <sup>4</sup> hace referencia igualmente al mismo metaanálisis de cinco ensayos clínicos ya mencionado [RE-LY, ROCKET-AF, J-ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48] <sup>32</sup> acerca del uso de ACOD frente al uso de AVK (warfarina). Este metaanálisis distingue a los ACOD por ser al menos tan seguros y eficaces que la warfarina en la prevención de la ETEV, el ictus-embolismo sistémico, además de presentar un menor número de eventos hemorrágicos (GI y HIC) que con el uso de warfarina en pacientes con FA y cáncer como en pacientes con FA sin cáncer.

En el ensayo del subanálisis ROCKET-AF se analizaron 640 pacientes que tenían diagnosticado algún tipo de cáncer presentando solo 50 de ellos cáncer activo. En los resultados, los pacientes con diagnóstico de cáncer presentaban similares eventos tromboembólicos, a diferencia del número de complicaciones hemorrágicas que eran mayores en los pacientes con cáncer. En cuanto al tratamiento, no encontraron diferencias en la eficacia y seguridad en el uso de rivaroxabán en comparación con el uso de la warfarina <sup>33</sup>.

En el subanálisis ARISTOTLE, se comparó la eficacia y seguridad de apixabán frente a warfarina en pacientes con FA con cáncer y sin cáncer. De los 1.236 pacientes oncológicos con FA incluidos en el ensayo, 615 recibieron apixabán frente a los 621 que recibieron warfarina. Los eventos isquémicos alcanzaron cifras similares con ambos anticoagulantes, tanto en el grupo de pacientes con FA y cáncer como en el grupo de pacientes sin cáncer. El número de episodios hemorrágicos fue menor con apixabán. Ambos anticoagulantes demostraron ser eficaces y seguros en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer activo y FA, pero los tratados con apixabán presentaron menor número de episodios hemorrágicos y de HIC, tanto en pacientes oncológicos como sin cáncer en comparación con el uso de la warfarina <sup>34</sup>.

El subanálisis ENGAGE AF-TIMI 48 fue un ensayo aleatorizado doble ciego que incluyó inicialmente a 21.105 pacientes con FA para estudiar la seguridad y eficacia del uso de edoxabán frente a la warfarina. Tras la aleatorización, se diagnosticaron 1.153 pacientes con cáncer, el 14,1% se trataba de recurrencia (>5 años desde el primer diagnóstico de cáncer), mientras que en el 85,9% restantes eran cáncer de nuevo diagnóstico, a los cuales se siguió durante 2,8 años. Las conclusiones finales obtenidas de este ensayo fueron que tanto edoxabán como warfarina tenían una eficacia y seguridad similar tanto en pacientes con FA con cáncer como en aquellos sin cáncer, siendo el edoxabán una alternativa más segura que los AVK, porque no incrementó el riesgo de hemorragia frente al uso de warfarina <sup>35</sup>.

El metaanálisis de *Yang P et al. A network meta-analysis. Heart Fail Rev. 2020* <sup>36</sup> con el fin de estudiar la seguridad y eficacia del uso de ACOD frente a warfarina, publicó que el uso de ACOD en pacientes oncológicos con FA se asociaba a un menor número de tromboembolismos sistémicos, hemorragias mayores, ETEV y muertes por cualquier causa frente al uso de warfarina, siendo apixabán el que obtuvo mejores resultados <sup>36</sup>. En la figura 4, extraída de este metaanálisis <sup>36</sup>, se muestra el mayor número de complicaciones en los pacientes anticoagulados con warfarina frente a los anticoagulados con ACOD.

Group	Events	Patients	Network Odds Ratio (95 %CI)
<b>Stroke or systemic embolism</b>			
Dabigatran	37	3188	0.60 (0.18, 1.80)
Apixaban	25	2957	0.48 (0.17, 1.30)
Rivarxaban	43	6233	0.47 (0.18, 1.20)
Edoxaban	33	758	0.71 (0.11, 4.50)
<b>Venous thromboembolism</b>			
Dabigatran	62	3048	0.24 (0.07, 1.00)
Apixaban	20	2819	0.12 (0.05, 0.52)
Rivarxaban	253	6145	0.56 (0.25, 2.00)
<b>All-cause death</b>			
Dabigatran	13	140	0.43 (0.10, 1.80)
Apixaban	68	753	0.72 (0.24, 2.00)
Rivarxaban	46	439	0.62 (0.21, 1.80)
Edoxaban	241	758	1.10 (0.24, 4.80)
<b>Major bleeding</b>			
Dabigatran	95	3188	0.64 (0.25, 1.40)
Apixaban	47	2957	0.39 (0.18, 0.79)
Rivarxaban	158	6235	0.65 (0.30, 1.20)
Edoxaban	98	758	0.78 (0.21, 2.90)

Figura 4: Principales complicaciones asociadas a pacientes con FA y cáncer anticoagulados. Extraída de Yang p et al. Heart Fail Rev 2020

Otro estudio retrospectivo de cohortes publicado recientemente, Wu VC et al. J cancer 2020, concluyó que, como se muestra en las figuras 5, 6 y 7, los ACOD asociaban una reducción significativa de riesgo isquémico, además de un menor riesgo de embolismo sistémico, de hemorragias mayores y de HIC en comparación con el número de eventos que padecieron los pacientes anticoagulados con warfarina<sup>37</sup>.

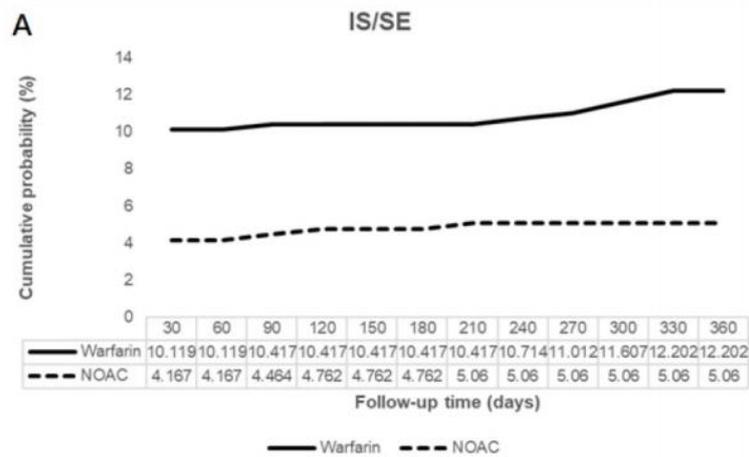


Figura 5: Eventos secundarios de ictus isquémico y embolismo sistémico con ACOD y warfarina en pacientes oncológicos con FA. Wu VC et al. J cancer 2020

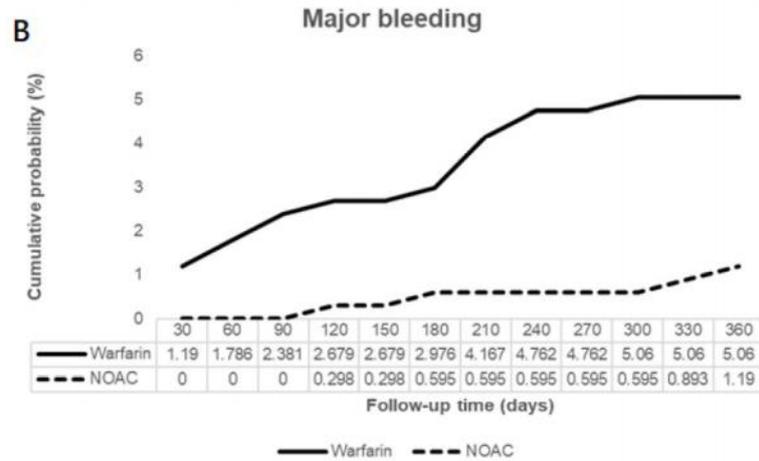


Figura 6: Eventos secundarios de hemorragia mayor con ACOD y warfarina en pacientes oncológicos con FA. Wu VC et al. J cancer 2020

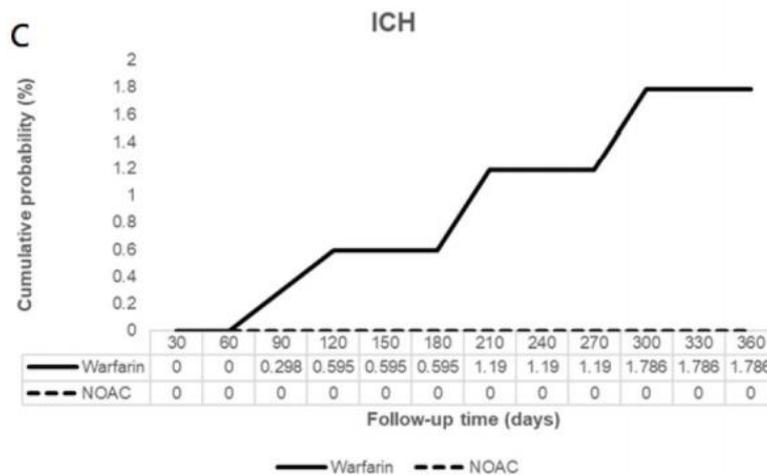


Figura 7: Eventos secundarios de hemorragia intracranial (ICH) con ACOD y warfarina en pacientes oncológicos con FA. Wu VC et al. J cancer 2020

Los AVK han demostrado ser igualmente eficaces como fármacos anticoagulantes, pero asocian mayor número de eventos adversos en comparación a los ACOD además de exigir controles estrictos y frecuentes de INR, lo que dificulta el manejo en estos pacientes. Todo ello lleva a que hoy en día, los expertos estén más a favor del uso de ACOD, sobre todo en los primeros meses tras del diagnóstico de cáncer <sup>28</sup>.

En general, el beneficio destacado en el uso de ACOD frente a otros fármacos anticoagulantes en los estudios mencionados permite a los expertos considerar los ACOD como opción válida en la anticoagulación de pacientes con FA y cáncer, considerando previamente el riesgo hemorrágico así como las posibles interacciones farmacológicas además de necesitar un trabajo en equipo entre especialidades <sup>27</sup>.

## Interacciones entre anticoagulantes y fármacos antitumorales

Antes de iniciar la anticoagulación, es importante tener en cuenta que un gran número de agentes antitumorales presentan interacciones farmacológicas significativas con los fármacos anticoagulantes, destacando en la tabla 5 algunas de ellas. Su uso concomitante estaría contraindicado o no recomendado <sup>2</sup>.

AVK	Capecitabina, ectopósido + carboplatino, ifosfamida, imatinib, paclitaxel, tamaoxifeno, dabrafenib e ivosidenib.
HBPM	Capecitabina
Dabigatrán	Abiraterona, crizotinib, ciclosporina, doxorubicina, enzalutimida, ibrutinib, imatinib, levantinib, sunitinib, tracolimus, vandetanib, vemurafenib, vimblastina
Rivaroxabán	Abiraterona, aprepitant, crizotinib, doxorubicina, imatinib, sunitinib, sandetanib, vinblastina
Apixabán	Aprepitant, crizotinib, doxorubicina, doxorubicina, imatinib, sunitinib, sandetanib, vinblastina
Edoxabán	Aprepitant, crizotinib, doxorubicina, doxorubicina, imatinib, sunitinib, sandetanib, vinblastina

Tabla 5: Interacciones farmacológicas entre anticoagulantes y fármacos antitumorales. Adaptada de López-Fernández T. et al Rev Esp Cardiol. 2019

Otra idea importante a tener en cuenta al iniciar una terapia anticoagulante en pacientes que estén recibiendo tratamiento antitumoral es la toxicidad sistémica que pueda causar esta asociación farmacológica, lo que podría agravar el estado clínico del paciente de manera considerable.

La cardiotoxicidad secundaria al uso de fármacos antitumorales es de gran interés en estos pacientes, ya que muchos de los fármacos usados pueden inducir FA. Esto conlleva que se deba tener en consideración el tipo de fármaco antitumoral usado así como aquellos tratamientos empleados como terapia de soporte con el fin de paliar los síntomas secundarios a la propia enfermedad oncológica, paliar los efectos derivados por el TOH activo, o algunos de los fármacos protectores como los antieméticos (domperidona) para aliviar náuseas y vómitos, algunos analgésicos (morfina, fentanilo), quelantes del hierro o los eliminadores de radicales libres (amifostina). El uso de todos ellos exige llevar un control estricto del estado cardiovascular del paciente <sup>10</sup>.

Como medidas para prevenir la cardiotoxicidad, en el *documento de consenso y recomendaciones* publicado en el año 2017 en la Revista Española de Cardiología se destaca lo siguiente <sup>38</sup>:

- Promover estilos de vida cardiosaludables.
- Identificar y controlar los principales factores de riesgo cardiovascular: evitar el tabaquismo, alimentación cardiosaludable, realizar  $\geq 3$  horas de ejercicio semanalmente, mantener unos niveles de cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) como mínimo  $< 100$  mg/dL, controlar la tensión arterial  $< 140/90$  mmHg y la HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicada)  $< 7\%$ .
- Usar esquemas menos cardiotoxicos por ejemplo utilizando para ello formulaciones liposomales.

- Como método de prevención primaria aconsejan usar agentes cardioprotectores, aunque estos no estén recomendados de manera sistemática, como por ejemplo betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o estatinas entre otras.

La lista de fármacos antitumorales que presentan efectos adversos cardiovasculares (ya sea IC y/o FA) es muy extensa, algunos de ellos dosis dependiente, lo que complica todavía más el manejo del paciente oncológico.

Entre ellos encontramos: los inhibidores de quinasas celulares (sunitinib o imatinib) que favorecen la aparición de HTA, IC, prolongación del QT, IAM; los fármacos antimetabolitos como es la capecitabina que se asocia a isquemia cardiaca y arritmias o los fármacos alquilantes (ciclofosfamida, busulfán o cisplatino) que interactúan con el ADN y producen IC, arritmias, miocarditis, fibrosis pericárdica, miocárdica y pulmonar, HTA, prolongación del QT así como isquemia cardiaca/coronaria <sup>10</sup>. Otro grupo de fármacos con efectos cardiovasculares adversos son los inhibidores de la tirosin-kinasa de Bruton, como ibrutinib, fármaco eficaz contra la leucemia linfática crónica y algunos linfomas de células B, ya que hasta un 15% de los casos pueden sufrir FA <sup>39</sup>. Además también pueden causar disfunción ventricular izquierda, edemas, hipotensión, valvulopatías, pericarditis y taponamiento cardiaco entre otras <sup>10</sup>.

Otro tipo de complicación muy temida en este grupo de pacientes son las complicaciones hemorrágicas, secundarias tanto a la enfermedad tumoral como por el TOH. La hemorragia secundaria a la anticoagulación es una posible complicación presente en todo paciente anticoagulado, destacando el elevado riesgo de hemorragias gastrointestinales asociado, hasta un 2.5% de los pacientes oncológicos tratados con dabigatrán desarrollaron hemorragia GI durante el estudio en especial con el uso de dabigatrán a dosis plenas <sup>40</sup>, obligando a realizar controles periódicos estrictos; incluso algunos autores promueven el uso de protectores gástricos para prevenir la hemorragia GI <sup>40</sup>.

El recuento plaquetario en pacientes oncológicos ha de ser monitorizado en prácticamente todas las visitas médicas durante el tratamiento antitumoral, ya que una trombopenia grave expone a estos pacientes a un riesgo hemorrágico todavía mayor <sup>26</sup>. Las variaciones en el recuento plaquetario puede requerir modificaciones en la terapia anticoagulante, y aunque las guías revisadas presentan algunas diferencias, se destacan las siguientes recomendaciones <sup>2, 26, 27</sup>:

- Con un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9$  plaquetas/L está asumido de manera universal mantener la anticoagulación a dosis plenas.
- Una trombocitopenia moderada ( $20-50 \times 10^9$  plaquetas/L) es una situación de manejo complejo. Se recomienda un seguimiento clínico estrecho del recuento plaquetario. Si el paciente presenta  $\geq 1$  factor de riesgo hemorrágico se puede considerar comenzar una pauta con la mitad de dosis de ACOD.
- Si la trombocitopenia es grave (recuento  $< 20 \times 10^9$  de plaquetas/L) el escenario es muy complejo. Se recomienda un manejo individualizado. Si el paciente presenta un diagnóstico de TEV agudo reciente ( $< 1$  mes), este documento de consenso recomienda la anticoagulación con dosis intermedias de HBPM y transfusión de plaquetas para mantener cifras de plaquetas que permitan el uso de anticoagulantes. Si han transcurrido más de un mes desde el episodio de TEV sugiere interrumpir de manera transitoria la anticoagulación, hasta mejorar las cifras de plaquetas.

En relación con los posibles periodos de los que se prescindir de anticoagulación oral y se utilice HBPM, una complicación rara, pero muy temida es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), a la que todo paciente anticoagulado con heparina está expuesto. La incidencia de la TIH se encuentra entre un 0,5-5%, aunque varía en función del tipo de heparina usada (riesgo de TIH > 1% si se usa HNF a dosis terapéuticas o HBPM a dosis antitrombóticas, pacientes quirúrgicos con HBPM a dosis profilácticas o pacientes con HNF con bolos mediante catéteres intravasculares, y un riesgo de TIH < 0,1% en pacientes con patologías médicas con HBPM a dosis profilácticas <sup>41</sup>.

### Elección del fármaco anticoagulante

La elección del anticoagulante en pacientes con FA y cáncer debe ser una decisión individualizada, consensuada y multidisciplinar, que con frecuencia precisa de decisiones colectivas que se toman en las unidades de COH. Las especialidades de cardiología-oncología-hematología son las que forman estas novedosas unidades, no presentes aun en todos los hospitales, pero de gran interés para asegurar una atención global de estos pacientes. En la tabla 6 se recogen las principales funciones a las que estas unidades se dedican para asegurar la mejor atención a este grupo de pacientes <sup>2</sup>.

En la guía ESC 2021, en cuanto a la elección del anticoagulante en pacientes con FA y cáncer, recalca la importancia de, previo inicio de la terapia anticoagulante, controlar los factores de riesgo hemorrágico del paciente y los relacionados con el propio tumor (extirpación del tumor, presencia de hemorragia activa, presencia o no de metástasis,..), riesgo hemorrágico secundario a la FA así como tener en cuenta posibles interacciones/complicaciones relacionadas con el tratamiento antitumoral (radioterapia, cirugías, quimioterápicos,...) <sup>27</sup>

En el momento de la elección del anticoagulante, se comparan las características de los distintos anticoagulantes (eficacia, seguridad, posibles interacciones farmacológicas, reacciones adversas, toxicidad, riesgo hemorrágico). A pesar de no existir a día de hoy ensayos clínicos que determinen qué anticoagulante es el más indicado usar en pacientes oncológicos con FA, los expertos priorizan el uso de ACOD frente a AVK <sup>4</sup>.

Así, los AVK se han visto desplazados por los ACOD ya que en pacientes con tratamiento antitumoral activo es complicado mantener un adecuado control del INR en rango terapéutico, sobre todo en los 6 primeros meses tras el diagnóstico de cáncer <sup>28</sup>. Además los ACOD han demostrado al menos igual eficacia que los AVK como anticoagulante, reduciendo el riesgo de sufrir hemorragias de cualquier tipo, sobre todo la HIC <sup>31</sup>.

El uso de AVK en pacientes con FA y cáncer no está contraindicado, pero se deberá evitar su uso en aquellos pacientes donde no sea posible mantener el rango terapéutico del INR en niveles óptimos (tiempo en rango terapéutico >65%) <sup>2</sup>.

Entre los diferentes ACOD disponibles actualmente, tanto el dabigatrán 110/12 mg/12h como apixabán a dosis según ficha técnica se proponen como una opción adecuada en los pacientes de alto riesgo hemorrágico, como generalmente son los pacientes oncológicos, porque se asocian con menos hemorragias que los AVK o que otros ACOD; además dabigatrán presenta menos interacciones farmacológicas que los otros ACOD y que los AVK <sup>4</sup>. Aun así, dabigatrán no está exento de producir complicaciones hemorrágicas que podrían minimizarse con el uso de agentes gastroprotectores (inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas H2) que disminuyen el riesgo de hemorragias GI en pacientes que tomaban dabigatrán, siendo mayor el beneficio para la prevención de hemorragias GI altas que bajas [intervalo de confianza del

95%: 0,15-0,54] y en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal previa [intervalo de confianza del 95%: 0,06-0,30] <sup>40</sup>. En la guía ESC 2021 se hace igualmente referencia a la importancia en el uso de agentes protectores para este grupo de pacientes, incluyendo en ellos a los fármacos gastroprotectores (tanto los IBP como los antagonistas H2) los que recomiendan tenerlos en consideración para los pacientes con FA y cáncer <sup>27</sup>.

Otro aspecto que hace destacar respecto a dabigatrán es la disponibilidad de antídoto específico (idarucizumab) desde el año 2015, a nivel hospitalario. Actúa inhibiendo la acción de dabigatrán libre y del unido a la trombina. Es un punto a favor del uso de este fármaco anticoagulante, ya que permite revertir de manera inmediata su acción anticoagulante ante una situación de hemorragia grave o ante una cirugía de urgencia <sup>15</sup>. En cuanto a la disposición de antídoto frente al resto de ACOD y anticoagulantes parenterales de uso actual, está en fase de ensayo clínico andexanet alfa, el cual revierte la acción de los ACOD anti factor Xa, heparinas y fondaparinux <sup>15</sup>.

## DISCUSIÓN

Es importante reforzar las medidas que permitan realizar un diagnóstico precoz de FA ya que entre un 15%-30% de los pacientes padecen FA asintomática, siendo uno de cada cuatro de ellos diagnosticados tras sufrir un ictus. Esto subraya la importancia de hacer un diagnóstico precoz de la FA porque además de asociar un mayor riesgo de discapacidad a largo plazo secundario a un posible ictus, se estima que un 46% de los casos de FA causan mortalidad <sup>1</sup>. Igualmente, la FA asocia un mayor riesgo de padecer enfermedades secundarias, ya que como recoge la bibliografía revisada, aumenta hasta en cinco veces el riesgo de padecer IC, hasta cinco veces el riesgo de sufrir un ictus (embolia de origen cardiaco) <sup>4</sup> e igualmente aumenta el riesgo de padecer apnea obstructiva del sueño y disminución de la memoria, entre otras. Secundario a esto, en Europa se espera que para el año 2030 aumenten los casos de accidentes cerebrovasculares (ACV) (aproximadamente entre 280.000 y 340.000 casos nuevos) debiendo tener en cuenta los costes, tanto económicos como en calidad de vida, que todo ello supone <sup>1</sup>.

El cáncer es una enfermedad cuya prevalencia ha aumentado con respecto años pasados. Este aumento puede ser explicado por diferentes motivos, entre ellos las mejoras en la práctica clínica actual, lo cual permite el diagnóstico más precoz. Los pacientes oncológicos tienen cada vez una mayor esperanza de vida por el uso de terapias más intensivas y agresivas que da lugar a mejores resultados terapéuticos. Sin embargo, como la población es cada vez más longeva, además de haber más población expuesta a factores de riesgo como son el tabaco, alcohol, (factores cada vez más comunes en población joven), así como la obesidad, y hábitos de vida poco saludables, se espera una mayor incidencia de determinados tipos de cáncer.

Todo esto hace que sea una realidad cada vez más frecuente en la consulta médica, la atención al paciente con FA y cáncer. Esta realidad sitúa al médico responsable en una situación muy compleja. Este tipo de paciente presenta numerosas complicaciones, además de resultar para el facultativo todo un desafío el conseguir un equilibrio entre el bienestar del paciente, el control de la enfermedad tumoral y la aparición de complicaciones trombo-hemorrágicas, además de tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas.

El manejo de estos pacientes debe ser un manejo integral, priorizando el control de los FRCV porque junto con la FA, aumentan mucho el riesgo tromboembólico, así como ser estrictos

sobre el control de los factores de riesgo hemorrágicos, para lograr una mayor eficacia de la terapia anticoagulante, lo que obliga a llevar un control muy frecuente de los pacientes.

Actualmente no existen escalas validadas para estratificar el riesgo trombo-hemorrágico en la población con FA oncológica, por lo que se usan escalas validadas para población general con FA, como son la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc actualizada (para riesgo trombótico) y la escala HAS-BLED (para riesgo hemorrágico) <sup>4</sup>. Empleando estas escalas estratificamos el riesgo presente en cada paciente para poder decidir así cuándo es necesario iniciar terapia anticoagulante, siguiendo para ello los mismos algoritmos de actuación utilizados en la población general con FA <sup>2</sup>, como se muestra en la figura 3, siendo importante aclarar que, a día de hoy, aquellos pacientes que presentan alto riesgo hemorrágico en la escala HAS-BLED, no contraindica por sí mismo el inicio de la terapia anticoagulante, y lo que se debe hacer es, en la medida de lo posible, modificar la situación que aumente el riesgo hemorrágico <sup>4</sup>.

Si finalmente el paciente cumple criterios de anticoagulación y no presenta contraindicación, se comenzará la terapia anticoagulante eligiendo entre los anticoagulantes disponibles actualmente: HNF, AVK, HBPM, fondaparinux y ACOD.

Se deben tener algunos factores en cuenta previos a la elección del anticoagulante a utilizar, ya que pueden existir situaciones especiales (por ejemplo insuficiencia renal) o interacciones farmacológicas con el tratamiento antitumoral activo (tabla 5) que condicionen la elección del anticoagulante o la reducción de la dosis del mismo (por ejemplo ante insuficiencia renal y/o hepatopatía leve-moderada).

En la guía EHRA de 2021 <sup>27</sup>, se reseña la importancia de atender a estos pacientes dentro de un equipo multidisciplinar que asegure el abordaje completo de sus patologías. Destaca que el uso de ACOD es al menos tan seguro y eficaz que la warfarina en la prevención de ictus y tromboembolismos sistémicos en pacientes con FA y cáncer, además de mostrar una tendencia decreciente en el número de eventos hemorrágicos (GI y HIC).

A día de hoy existen ensayos clínicos de pacientes con cáncer y ETEV donde las HBPM se muestran más seguras y eficaces que los AVK, reduciendo además el riesgo hemorrágico. Sin embargo, este fármaco no se considera de primera elección para tratamiento crónico en pacientes con FA y cáncer, reservándolas para situaciones puntuales donde por ejemplo no se tolere la vía oral o se vaya a realizar un procedimiento intervencionista. La vía de administración de las HBPM (vía subcutánea), podría ser el motivo principal para desestimar su uso de primera elección y ser de preferencia los ACOD en su lugar, ya que resulta una vía poco apropiada para instaurar un tratamiento a largo plazo (meses, años o incluso de por vida), junto al mayor coste económico y a no tener la indicación en FA, serían los motivos por los que su uso se reserva para aquellas situaciones en las que los pacientes que no toleren la vía oral o para el manejo de la anticoagulación perioperatoria.

Los AVK han sido, durante muchas décadas, los únicos anticoagulantes orales disponibles de demostrada eficacia anticoagulante, sin embargo presentan numerosas interacciones farmacológicas y con alimentos, lo que dificulta el control óptimo del INR, sobre todo los primeros meses tras iniciar la terapia anticoagulante, porque pueden poner de manifiesto lesiones subyacentes que sangren al instaurar el tratamiento anticoagulante <sup>29</sup> pudiendo y además en el periodo tras el inicio de la anticoagulación con AVK el control del INR es más difícil que sea el adecuado <sup>28</sup> y el peor control del INR puede favorecer que los pacientes con FA y cáncer anticoagulados con warfarina presenten un mayor riesgo de hemorragias en este periodo <sup>28</sup>. Por todo lo anteriormente mencionado, el uso de AVK en pacientes con cáncer

activo conlleva un difícil control (la eficacia de la anticoagulación depende de un estrecho margen terapéutico, difícil de mantener), por lo que su uso debería quedar reservado a aquellos pacientes en los que se pueda asegurar el control de óptimo del INR (tiempo en rango terapéutico >65%)<sup>2</sup>, o para aquellos pacientes con FA valvular o portadores de prótesis valvulares mecánicas en los que los ACOD no están indicados.

Por otro lado, el manejo de los AVK resulta complejo por las numerosas interacciones farmacológicas y alimenticias que asocia, así como el estrecho margen terapéutico, lo que obliga a llevar controles analíticos muy frecuentes y requiere repetidos cambios de dosis, aumentando la dificultad del manejo de estos pacientes y la posible aparición de eventos trombo-hemorrágicos.

En los principales metaanálisis revisados para este TFG<sup>31, 32, 36</sup>, el uso de ACOD mostraba un perfil más seguro, asociando un menor número de HIC además de mostrarse más práctico por la no interferencia con la dieta y las menores interferencias farmacológicas y al menos tan eficaz que con el uso de los AVK.

Aunque no disponemos de ensayos clínicos de anticoagulación con ACOD en pacientes oncológicos con FA, sí disponemos de otros estudios que corroboran su utilidad en esta población. Así, en los ensayos clínicos que sirvieron para la aprobación de los cuatro ACOD<sup>32</sup>, han demostrado ser al menos tan eficaz y más seguros que AVK en población general. También ensayos clínicos en pacientes con ETEV y cáncer demostraron que los ACOD tienen un adecuado perfil de seguridad y eficacia en esa población<sup>2</sup>. Y los subanálisis de los ensayos de los cuatro ACOD que separaron el estudio de resultados en pacientes con FA y cáncer evidenciaron la utilidad de los ACOD en estos pacientes<sup>2, 3, 26</sup>.

Otro punto a favor de los ACOD es el menor número de interacciones farmacológicas que presentan, lo que permite un manejo más sencillo. También son casi nulas (salvo con pomelo) las interacciones con los alimentos, aspecto positivo para lograr un mejor manejo de la dieta de estos pacientes. Por otro lado, como tienen un efecto predecible, tras el ajuste inicial no es necesario un control estricto analítico a diferencia del uso de los AVK, lo que facilita el abordaje de estos pacientes.

Por todo lo discutido, los expertos a día de hoy están a favor de usar los ACOD en pacientes con FA y cáncer, en especial por el menor del riesgo hemorrágico presente al usar estos anticoagulantes orales.

Antes de iniciar la pauta anticoagulante con ACOD, hay que asegurar que el paciente no presente condiciones que precisen una reducción de dosis del anticoagulante así como que no haya interacciones farmacológicas que contraindique el uso de los mismos (tabla 5 y figura 8). Aunque mucho menos numerosas que los AVK, los ACOD pueden presentar interacciones farmacológicas con otros fármacos, que precise el paciente por otras causas, así como otro tipo de medicamentos o productos de parafarmacia cuyo objetivo es aumentar el bienestar del paciente, pero que sin embargo podrían ocasionar una interacción farmacológica.

Por ello, es primordial reducir el uso de fármacos a los estrictamente necesarios y disminuir así posibles efectos adversos. También es importante que el profesional sanitario esté actualizado acerca de las interacciones farmacológicas, pero al ser un tema tan extenso y con actualizaciones constantes es de gran utilidad utilizar páginas webs (figura 8) que ofrezcan esta información de manera actualizada, siendo habitual la consulta al menos de dos fuentes para revisar las interacciones farmacológicas.

- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>
- <https://oncoacod.es> o su versión APP
- <https://public.idoctus.com> o su versión APP
- <https://secardiologia.es/publicaciones/apps/11508-interaapp> o su versión APP

Figura 8: Algunas páginas webs de interés para la consulta de interacciones farmacológicas

Asumiendo que el paciente con cáncer presenta mayor riesgo hemorrágico que la población general <sup>11</sup> aunque la guía de la ESC 2020 no da recomendaciones específicas sobre la anticoagulación de pacientes con FA y cáncer, sí recomienda considerar en los pacientes con alto riesgo hemorrágico (como puede ser este paciente con FA y cáncer) utilizar dosis bajas de dabigatrán o apixabán a las dosis indicadas en su ficha técnica; todo ello considerando la función renal así como las posibles interacciones farmacológicas.

Dabigatrán aporta la ventaja de la disponibilidad de antídoto específico, idarucizumab <sup>15</sup>, que permite revertir de manera inmediata la acción del anticoagulante, lo que aporta mayor seguridad y tranquilidad para su uso.

Hoy en día, un riesgo hemorrágico alto no contraindica la terapia anticoagulante; pero sí hace necesario buscar aquellos factores que condicionen este riesgo hemorrágico y en la medida de lo posible modificarlos <sup>4</sup>. Hay autores que aconsejan utilizar fármacos gastroprotectores (IBP y antagonistas H2) porque han demostrado disminuir las hemorragias GI en pacientes anticoagulados <sup>40</sup>.

En aquellos pacientes con FA y cáncer con contraindicación para la anticoagulación a largo plazo, la Guía ESC 2020 cita la posibilidad de realizar el cierre percutáneo de la orejuela izquierda como alternativa (clase IIb) <sup>4</sup>, a pesar de que a día de hoy no es una opción muy extendida ni tan siquiera en el paciente con FA no oncológico, siendo escasa la información al respecto encontradas en las guías.

Los aspectos mencionados condicionan que los pacientes con FA y cáncer sean considerados pacientes de cuidado médico complejo <sup>4</sup> lo que obliga a someterles además a un control continuo, y estricto de los principales FRCV (diabetes, dislipemia, tensión arterial, reducir tiempo de sedentarismo, promover actividad física acorde al estado del paciente, dieta completa y variada, evitar tóxicos como alcohol y tabaco), de la función renal y de situaciones que condicionen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones, ingresos y en definitiva disminuyan su calidad de vida.

En el manejo del paciente con FA oncológico es primordial una atención multidisciplinar, idealmente realizado en las unidades de COH. Estas unidades son de reciente formación, por lo que no se encuentran aún en todos los hospitales, pero son de gran interés para asegurar una atención global de los pacientes, facilitar la comunicación entre profesionales con el paciente y familiares, simplificar el control y seguimiento de los pacientes con el fin de evitar iatrogenia y largos tiempos de espera y agilizar las diversas consultas médicas que precisan. En la tabla 6 se recogen las principales actividades que se desarrollan en las que las unidades de COH.

<b>Objetivos de los equipos locales de Cardio-Onco-Hematología</b>
Agilizar la comunicación entre los profesionales implicados en el proceso del cáncer
Desarrollar protocolos locales de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones cardiovasculares
Estratificar el riesgo cardiovascular del paciente oncológico
Facilitar el tratamiento oncológico (evitar repeticiones de estudios, listas de espera, etc.)
Evitar interrupciones en la administración del tratamiento antitumoral
Registrar y analizar los resultados en salud y calidad
<b>Consultas de Cardiología-Oncología-Hematología</b>
Optimizar el control de los factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular
Optimizar medidas terapéuticas de protección cardiaca
Identificar y tratar precozmente posibles toxicidades cardiovasculares (mantener alta sospecha clínica)
Programar el seguimiento de los supervivientes al cáncer

Tabla 6: Principales funciones de las unidades de COH. Adaptada de López-Fernández T. et al Rev Esp Cardiol. 2019

Muchos de los antitumorales utilizados hoy en día pueden disminuir de manera considerable la cifra plaquetaria, pudiendo estar este hecho favorecido por el propio tumor. Esto podría ocasionar una contraindicación temporal para el uso de algunos de anticoagulantes. Es imprescindible llevar a cabo una vigilancia activa del hemograma con recuento plaquetario en pacientes oncológicos con FA y que precisen tratamiento anticoagulante, ya que cifras plaquetarias bajas incrementa el riesgo hemorrágico. En los pacientes con trombocitopenia, si el recuento plaquetario  $<50 \times 10^9$  plaquetas/L pero  $>20 \times 10^9$ /L se sugiere reducir al 50% de la dosis terapéutica de HBPM. En caso de que el paciente presente un recuento plaquetario  $< 20 \times 10^9$  plaquetas/L y haya transcurrido más de un mes desde el diagnóstico del evento trombótico, lo recomendado es suspender la anticoagulación, ya que el primer mes post-trombosis es cuando hay un mayor riesgo de recidiva/progresión <sup>26</sup>. En caso de que haya transcurrido menos de un mes desde el diagnóstico, lo recomendado es una transfusión de plaquetas a la vez que anticoagular con HBPM a dosis intermedias.

La hemorragia es la complicación más temida de los anticoagulantes. La ventaja que aportan los ACOD a esta compleja situación frente a los otros fármacos anticoagulantes es el menor riesgo hemorrágico asociado, sobre todo apixabán y dabigatrán en su dosis baja. Destaca también del dabigatrán la disponibilidad de un antídoto específico, el idarucizumab, de acción inmediata ante una situación de hemorragia grave o de precisar intervención urgente.

Los ACOD se eliminan por vía renal, lo que obliga a realizar una monitorización periódica y estricta de la función renal en estos pacientes. La dosis de ACOD deberá ajustarse a la función renal siguiendo las fichas técnicas para cada uno de ellos. En aquellos pacientes donde, por la función renal no esté recomendado el uso de ACOD, el uso de HBPM podría ser la alternativa frente a los AVK.

En los pacientes con FA y cáncer activo, el manejo de la FA no difiere con respecto a la población general, siendo los objetivos principales mejorar los síntomas cardiovasculares presentes y el control de la arritmia, además de la prevención de un posible evento trombohemorrágico, controlando los factores de riesgo hemorrágicos <sup>4</sup>.

A pesar de no haber a día de hoy ensayos clínicos específicos acerca del uso de anticoagulantes orales en pacientes oncológicos con FA que indiquen qué anticoagulante oral sería el de elección para estos pacientes, los profesionales sanitarios siguen documentos de consenso y guías de expertos que extrapolan resultados de trabajos sobre el uso de anticoagulantes validados para la población general <sup>2, 15, 26</sup> y en pacientes con trombosis y cáncer. Los ACOD resultan muy interesantes en los pacientes con FA y cáncer, no solo por ser al menos tan eficaces como los anticoagulantes orales de tipo AVK que llevan usándose mucho más tiempo, sino también por presentar un riesgo menor de hemorragias, por no influenciarse por la dieta, por sus menores interacciones farmacológicas y por no precisar controles frecuentes analíticos para medir su acción anticoagulante, facilitando con ello la vida al paciente y la labor del médico.

## CONCLUSIONES

1. A día de hoy no hay escalas específicas de valoración de riesgo trombótico ni hemorrágico para población oncológica con FA, por lo que usamos las ya validadas para la población general.
2. Los expertos están a favor del uso de los ACOD como anticoagulante oral frente a los AVK en pacientes con FA y cáncer, por el menor riesgo hemorrágico asociado. Todo ello añadido a las ventajas que por sí mismos ya aportan los ACOD: grado de anticoagulación más predecible, no precisar frecuentes controles analíticos, menores interferencias con la dieta y con fármacos.
3. El dabigatrán es un ACOD de interés en estos pacientes ya que en los hospitales se dispone de su antídoto específico y de acción inmediata, el idarucizumab y también dispone de una dosis más reducida indicada en los pacientes de alto riesgo hemorrágico (caso del paciente con FA oncológico).
4. Es primordial asegurar la atención integral del paciente con FA y cáncer, siendo de gran interés las unidades de COH en la gestión de la atención a estos pacientes.
5. El control de los FRCV en el paciente oncológico con FA es otro pilar importante de su tratamiento cardio-oncológico y anticoagulante.
6. Las recomendaciones generales y de manejo para el paciente con FA y cáncer no difieren de las indicadas para pacientes con FA sin cáncer, asumiendo que estos pacientes generalmente tienen un riesgo hemorrágico más elevado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gorsky A. Un 25% de la población mayor de 40 años padecerá FA a lo largo de su vida. *Publicación Sanid Priv* [Internet]. 2018;109. Available from: <http://sanidadprivada.publicacionmedica.com/noticia/un-25-de-la-poblacion-mayor-de-40-anos-padecera-fibrilacion-auricular-a-lo-largo-de-su-vida#:~:text=en%20toda%20Europ- ,La%20fibrilaci%C3%B3n%20auricular%20se%20est%C3%A1%20convirtiendo%2C%20c ada%20vez%20m%C3%A1s%2C%20en,880.000%20nuevos%20casos>
2. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al. Abordaje de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer activo. Documento de consenso de expertos y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(9):749–59.
3. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: Atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014;63(10):945–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.026>
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373–498
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100
6. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259–69.
7. Number of new cases of cancer in the world. GLOBOCAN 2020. International Agency for Research on cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
8. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2020. Disponible en: [https://redecan.org/redecan.org/es/Informe\\_incidencia\\_REDECAN\\_2020.pdf](https://redecan.org/redecan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf)
9. Number of new cases of cancer in Spain. GLOBOCAN 2020. International Agency for Research on cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
10. Lax J, Piñeiro D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Versión resumida. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81(6).
11. Penchasky D. Sangrado en pacientes con cáncer. *Hematol XIII Congr del Grup CAHT* [Internet]. 2018;22(Extraordinario):304–10. Available from: [http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/47\\_Sangrado\\_en\\_pacientes\\_con\\_cancer.pdf](http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/47_Sangrado_en_pacientes_con_cancer.pdf)
12. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, Judd SE, Howard G, Howard VJ, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the reasons for geographic and racial differences in stroke study). *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;115(8):1090–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.540>
13. Kattelus H, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study). *PLoS One*. 2018;13(10):1–9

- [Internet]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205454> (
14. Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, Trines SA, Hemels MEW, Ay C, et al. Atrial fibrillation and cancer – An unexplored field in cardiovascular oncology. Vol. 35, Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2019. p. 59–67
  15. Olivera P, Gabilondo M, Constans M, Tàssies D, Plensa E, Pons V, et al. Tromboc@t Working Group recommendations for management in patients receiving direct oral anticoagulants. Med Clin (Barc) [Internet]. 2018;151(5):210.e1-210.e13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.022>
  16. Barrowcliffe T.W. (2012) History of Heparin. In: Lever R., Mulloy B., Page C. (eds) Heparin - A Century of Progress. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 207. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_1)
  17. Hernando ER. Historia de la Heparina. Angiología. 2014;66(5):277–8. [Internet]. Available from: DOI: [10.1016/j.angio.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.angio.2014.05.001)
  18. Polo García J. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: Ventajas e inconvenientes. Semergen. 2013;39(SUPPL.1):10–6.
  19. Expósito MC. Oral anticoagulant treatment: initiation , adjustment and use precautions. Av diabetol. 2010;26:17–20. [Internet] Available from: <http://www.avancesendiabetologia.org/gestor/upload/revistaAvances/26-1-4.pdf>
  20. Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Cuad Cir. 2004;18:83–90.[Internet] Available from: <http://revistas.uach.cl/pdf/cuadcir/v18n1/art14.pdf>
  21. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide [Internet]. 1st ed. Vol. 163, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2019. 41–53 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.004>
  22. Vizcaíno Jaén MS. Estudios de factores genéticos y ambientales que regulan el metabolismo de ebastina en voluntarios sanos. 2004; Available from: [http://dehesa.unex.es/bitstream/10662/390/1/TDUEX\\_9788477238898.pdf](http://dehesa.unex.es/bitstream/10662/390/1/TDUEX_9788477238898.pdf)
  23. Alfaro Lara ER, Avendaño Solá C, Calvo Rojas G, García Estepa R, Lobos Bejarano JM, López Sendón JL, et al. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular; Informe de posicionamiento terapéutico [Internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2016 [citado 10 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf?x90995>
  24. Agencia Española de Medicamentos, Comité de Medicamentos de Sacyl. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia; Informe de posicionamiento terapéutico [Internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2016 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf?x16990>
  25. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;142:1–10

26. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C. Documento De Consenso Multidisciplinar SEMI-SEOM-SETH sobre trombosis asociada a cáncer: más allá de las guías de práctica clínica. 2018; [Internet]. Available from: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Consenso\\_SEOM\\_SETH\\_SEMI.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Consenso_SEOM_SETH_SEMI.pdf)
27. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;00:1–65.
28. Ambrus DB, Reisman JI, Rose AJ. The impact of new-onset cancer among veterans who are receiving warfarin for atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2016;144:21–6
29. Kim K, Lee YJ, Kim TH, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, et al. Effect of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer. *Korean Circ J*. 2018;48(5):406–17
30. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018;2(3):200–9.
31. Cavallari I, Verolino G, Romano S, Patti G. Efficacy and Safety of Nonvitamin K Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Cancer: A Study-Level Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):314–21
32. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, Piro A, Severino P, Iannucci G, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;51(2):419–29. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02304-3>
33. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. Warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(2):145–152.
34. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights From the ARISTOTLE Trial, *The American Journal of Medicine* (2017), <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.026>.
35. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):1–13
36. Yang P, Zhu D, Xu X, Shen W, Wang C, Jiang Y, et al. Efficacy and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with cancer—a network meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020;25(5):823–831.
37. Wu VCC, Wang CL, Huang YT, Lan WC, Wu M, Kuo CF, et al. Novel oral anticoagulant versus warfarin in cancer patients with atrial fibrillation: An 8-year population-based cohort study. *J Cancer*. 2020;11(1):92–99.
38. López-Fernández T, García AM, Beltrán AS, Luis AM, Sanz RG, Ramos PM, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2017;70(6):474–86. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-cardio-onco-hematologia-practica-clinica-documento-deconsenso-articulo-S0300893216307552>
39. López-Fernandez T, García-Sanz R, Canales M, Farmakis D, Bosch F, Loscertales J. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation: A Practical Approach. *Ann Hematol Oncol*. 2018;5(4): 1203-1208.

40. Chan EW, Lau WCY, Leung WK, Mok MTC, He Y, Tong TSM, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding with Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;149(3):586e3-595.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>
41. Cruz-González I, Ledesma MS, Sánchez PL, Jang I-K. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Rev Esp Cardiol.* [Internet] 2007;60(10):1071–82. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-trombocitopenia-inducida-por-heparina-articulo-resumen-13111239>