



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: **PARDO SANZ, ANA**
D.N.I./PASAPORTE: ****5589F

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLÓGIA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 04/02/20, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ //**.

Sobre el siguiente tema: *ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y CÁNCER DE MAMA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE 70

Alcalá de Henares, 9 de FEBRERO de 2020

EL PRESIDENTE

Fdo.: MELCHOR ÁLVAREZ DE MON SOTO
GUTIÉRREZ LARRAYA

EL SECRETARIO

Fdo.: JOSÉ ALBERTO DE AGUSTÍN LOECHES

EL VOCAL

Fdp.: FEDERICO

Con fecha 24 de FEBRERO de 2020 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: PARDO SANZ, ANA

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de febrero, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **PARDO SANZ, ANA**, el día 4 de febrero de 2020, titulada, *ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y CÁNCER DE MAMA* para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata
Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:

Doctorando: PARDO SANZ, ANA

Secretario del Tribunal: JOSÉ ALBERTO DE AGUSTÍN LOECHES

Director de Tesis: JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ

Código Seguro De Verificación:	2nMSuFhQ6+N3KvNHT1bX5Q==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/02/2020 12:10:24	
Observaciones		Página	10/17	
Url De Verificación	https://firma.uah.es/vfirma/code/2nMSuFhQ6+N3KvNHT1bX5Q==			

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, se
procede, con fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis en el Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado, con número de páginas: _____.

Alcalá de Henares a ____ de _____ de 20____



Aurora Juárez Abril
Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**ESTADO ACTUAL DE LA
ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON
FIBRILACIÓN AURICULAR Y
CÁNCER DE MAMA**

Tesis Doctoral presentada por

ANA PARDO SANZ

Director:

PROF. JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ

Alcalá de Henares, 2019



Universidad
de Alcalá

**D. JOSE LUIS ZAMORANO GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA, CATEDRÁTICO
TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
ALCALÁ DE HENARES.**

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

CERTIFICO:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral, han sido realizados bajo mi dirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal, con el título: **“ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y CÁNCER DE MAMA”**, considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 18 de noviembre de 2019.

Fdo. Dr. José Luis Zamorano Gómez.

TUTOR Y DIRECTOR DE LA TESIS



Universidad
de Alcalá

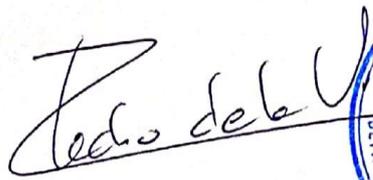


Universidad
de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y CÁNCER DE MAMA**, presentada por Dña. **ANA PARDO SANZ**, bajo la dirección del Dr. José Luis Zamorano Gómez, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 04 de noviembre de 2019.




Fdo.: Pedro de la Villa Polo

INFORME DEL DIRECTOR/A DE TESIS SOBRE "ANÁLISIS DE COINCIDENCIAS"
DE LA TESIS DOCTORAL A TRAVÉS DEL PROGRAMA TURNITIN

Directores: Dr. JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ NIF 05203167S de la Universidad de Alcalá de Henares
Autor de la tesis: D^a Ana Pardo Sanz

Título de la tesis: ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y CÁNCER DE MAMA

Como director de la tesis citada, se informa que se ha procedido al análisis de coincidencias de la tesis doctoral a través del **programa Informático Turnitin** establecido por la UAH, arrojando un porcentaje de coincidencias del 23 %.

Por tanto, se emite este informe a la Comisión Académica del programa para su aprobación de la defensa de la tesis.

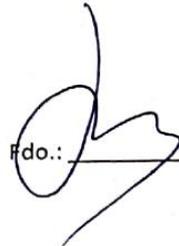
Justificación de las coincidencias encontradas (obligatorio en caso de que el porcentaje supere el 24%):

(Aunque solo es obligatorio cuando supera el 24%, puede ser adecuado comentar a que se deben las coincidencias detectadas cuando el porcentaje sea inferior, despejando cualquier duda sobre la originalidad del trabajo)

El porcentaje de coincidencias encontradas es de un 23%, no supera el 24%. Las coincidencias se deben a que el tema de estudio es un campo de conocimiento en pleno auge, y especialmente en el apartado de discusión, se ha realizado comparación de nuestros resultados con los reportados en otros trabajos de investigación similares. No obstante, confirmo la originalidad del presente trabajo.

En Alcalá de Henares, a 18 de octubre de 2019

El Director/s de la tesis

Fdo.: 

Informada la Comisión Académica:

Fecha: 4 - Noviembre - 2019

Fdo.: 
Coordinador de la Comisión Académica del Programa



AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo es el resultado del esfuerzo de varias personas que no sólo intervinieron directamente en la recogida de datos y análisis de los resultados, sino también participaron de forma decisiva en mi formación profesional y orientación hacia la investigación:

- Al Dr. José Luis Zamorano, director y tutor de la tesis, por ser uno de los responsables de mi formación médica y científica. Por su capacidad de motivación.
- Al Dr. Luis Miguel Rincón, por su ayuda en el análisis de los datos y por su visión científica.
- A la Dra. Luisa Salido, por su apoyo incondicional.
- Al Servicio de Cardiología del H. Ramón y Cajal al completo.
- A los servicios de Cardiología del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital General de Elche (Alicante), Hospital de Torrevieja (Alicante), Hospital del Mar (Barcelona), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital Virgen de la Salud (Toledo), Hospital Universitario de Albacete (Albacete) y Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla (Madrid).

Muy especialmente,

- A mis padres y mi hermano, por el esfuerzo de toda una vida que ha conseguido inculcar en mí la pasión por la ciencia, y el sentido del esfuerzo y la responsabilidad.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	8
I. La fibrilación auricular en población general. Generalidades	8
II. La fibrilación auricular en pacientes oncológicos	10
III. ¿Por qué el cáncer de mama?	12
IV. Escalas de riesgo en pacientes oncológicos	14
V. Profilaxis antitrombótica en pacientes oncológicos	19
2. HIPÓTESIS	24
3. OBJETIVOS	25
I. Objetivo principal	
II. Objetivos secundarios	
4. METODOLOGÍA	26
I. Preparación del estudio	26
II. Criterios de inclusión y exclusión	26
III. Diseño del estudio	27
IV. Análisis estadístico	31
5. RESULTADOS	33
I. Descripción de la muestra	33
II. Estrategia antitrombótica	39

III. Incidencia de eventos	43
IV. Incidencia de eventos en los pacientes con cáncer (AVK Vs ACOD)	48
6. DISCUSIÓN	52
I. Hallazgos principales	52
II. Características de los pacientes y estrategias antitrombóticas	52
III. Incidencia de eventos	54
IV. Incidencia de eventos comparando AVK con ACOD en pacientes con cáncer	57
V. Limitaciones del estudio	60
7. CONCLUSIONES	63
8. BIBLIOGRAFÍA	65
9. ANEXOS	70
I. Artículos científicos publicados en el contexto del proyecto de investigación	70
II. Comunicaciones en congresos asociadas al proyecto de investigación	87

1. INTRODUCCIÓN

I. La fibrilación auricular en población general. Generalidades.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, con una prevalencia estimada del 3% en adultos, y que aumenta con la edad. Es una causa frecuente de ictus, hospitalización y muerte,¹ y está presente hasta en un tercio de todos los ictus isquémicos.²

Las estimaciones de prevalencia de FA son probablemente inferiores a las cifras reales, ya que en la mayoría de los pacientes cursa de forma asintomática.³ La alta prevalencia de la arritmia tiene un innegable impacto sobre el gasto sanitario y la utilización de recursos. El principal factor de riesgo para el desarrollo de FA es la edad⁴, así como la presencia de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo ya establecidos (hipertensión, diabetes mellitus, apnea del sueño y hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol).

El diagnóstico de FA se basa en el electrocardiograma. Una vez diagnosticada la enfermedad, se recomienda aplicar scores de riesgo isquémico y hemorrágico para guiar el manejo de cada paciente en particular. En el siguiente apartado se profundizará en el análisis de los scores de riesgo de ictus/embolismo (especialmente CHA₂DS₂VASc); y de sangrado (HASBLED).

En cuanto al tratamiento anticoagulante en FA no valvular, existen hoy en día varias opciones⁵. Cuando se decide comenzar con un fármaco

anticoagulante en un paciente con diagnóstico de FA y criterios para ello (se expondrán más adelante), se recomienda aplicar la escala SAMETT2R2⁶, cuyo objetivo es orientar en qué casos es preferible la utilización de un fármaco anticoagulante de acción directa (ACOD) (apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban), frente a un fármaco antagonista de la vitamina K (AVK).

Tabla 1: SAMe-TT2R2 Score	
	Puntuación
Sexo femenino	1
Age (edad) <60 años	1
Medical history (historial médico)	1
Tratamiento	1
Tabaquismo	2
Raza	2

Tabla 1: Parámetros de la escala SAMeTT2R2 score⁶.

Su objetivo es orientar en qué casos es preferible el uso de ACOD frente a AVK.

En aquellos pacientes que reciben tratamiento con AVK, se recomienda optimizar la dosis para mantener el International Normalized Ratio (INR) el mayor tiempo posible en rango terapéutico (entre 2 y 3), y para ello es necesario realizar una monitorización estrecha. Sin embargo, las guías no

ofrecen ninguna recomendación específica sobre cuál debe ser el tiempo mínimo que los pacientes deben estar en rango terapéutico para considerar una anticoagulación suficientemente eficaz. Las guías clínicas muestran preferencia de los ACOD sobre los AVK en los pacientes que con FA no valvular⁵. En pacientes con FA que reciben tratamiento con un AVK, se debe realizar un cambio a ACOD si el tiempo en rango terapéutico (TTR) no se controla adecuadamente a pesar de una buena adherencia, o si lo prefiere el paciente.

No se recomienda el uso de antiagregantes para la prevención del ictus cardioembólico, con independencia del riesgo embólico del paciente⁵.

II. La fibrilación auricular en pacientes oncológicos

El progresivo envejecimiento de la población, con el consiguiente incremento de la prevalencia de patologías crónicas, hace que la prevalencia de esta arritmia esté en aumento. El cáncer constituye una de las patologías crónicas cuya supervivencia está aumentando en las últimas décadas, y no resulta sorprendente que éste se asocie a la aparición de la FA.

La prevalencia de FA es mayor en pacientes con cáncer activo. En el estudio de Yu-Feng⁷ en el que se incluyeron a más de 24000 pacientes con cáncer, la prevalencia de FA fue del 4,2% en el grupo cáncer frente a un 3% de la población general, ajustado por edad. La incidencia de FA aumenta en pacientes con tumores malignos, principalmente en aquellos sometidos a

cirugía oncológica (se ha observado una incidencia de hasta el 28% de FA postoperatoria en pacientes con cirugía de cáncer de pulmón, esófago y colorrectal frente a un 10-20% de incidencia de FA en pacientes con cirugía torácica no oncológica)⁸. No está aclarado cuál es el mecanismo subyacente, y se sugiere que este hecho puede deberse tanto a un efecto tumoral directo como al tratamiento. En el estudio REGARDS⁹ (diseñado para investigar las causas de las diferencias regionales y raciales en la mortalidad por ictus) se incluyeron 15428 pacientes, excluyendo pacientes oncológicos con tratamiento quimioterápico activo o supervivencia esperada inferior a un año. Se observó una asociación entre la presencia de cáncer y el desarrollo de FA (los pacientes con cáncer tenían un 20% más de riesgo ajustado de presentar FA que los pacientes sin cáncer).

Otro estudio observacional en esta línea es el de Conen et al.¹⁰ en el que se siguió a una cohorte de más de 33000 mujeres con FA de nuevo diagnóstico, observándose que presentaban un riesgo de desarrollar cáncer a un año elevado, con modelos ajustados por edad y análisis multivariados (HR 1,48, $p < 0,001$).

Tanto el cáncer como la FA son patologías habitualmente crónicas cuya prevalencia se incrementa con la edad. Cuando ambas concurren en un mismo paciente es lógico considerar que más allá de la asociación puramente estadística, la patología oncológica genera un estado proinflamatorio que puede favorecer la aparición de FA. Para explicar esta asociación se han postulado varias teorías, como un efecto directo del propio tumor, manifestaciones paraneoplásicas, hiperactivación del sistema nervioso simpático, cirugías, uso de quimioterápicos citotóxicos, desbalances

metabólicos, radioterapia, etc.¹¹

El pronóstico del cáncer empeora en pacientes con diagnóstico previo de FA o en aquellos que la desarrollan posteriormente, observándose mayor mortalidad postoperatoria, mayores tasas de ingreso en unidades de cuidados intensivos, hospitalizaciones más prolongadas y mayores tasas de muerte de causa cardiovascular.¹² El grupo de Ning Y et al.¹³ realizó un seguimiento de 1807 pacientes oncológicos durante 7 años, observando que la causa de la muerte en un 51% de los mismos era el cáncer, pero hasta en un 33% era la enfermedad cardiovascular, siendo la primera causa de muerte no relacionada con el cáncer. Dada la elevada mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con patología oncológica, es imprescindible realizar un manejo óptimo de ambas patologías, siendo especialmente relevante la relación riesgo embólico/hemorrágico en pacientes con FA.

III. ¿Por qué el cáncer de mama?

La FA y el cáncer de mama son patologías comunes que a menudo coexisten. La incidencia y prevalencia de la FA está en aumento, como se señaló en el apartado anterior. De la misma forma, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres occidentales, y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, tras el cáncer de pulmón.¹⁴ La presencia de cáncer de mama aumenta el riesgo de desarrollar FA, por lo que la prevalencia de la arritmia en este subgrupo es más alta que en la población general.¹⁵

La asociación bidireccional entre el cáncer de mama y la FA no está del todo esclarecida. La edad avanzada es el principal factor de riesgo para desarrollar FA⁴. El riesgo de desarrollar cáncer de mama también aumenta con la edad, ya que dos tercios de los casos se producen en mujeres de más de 55 años.¹⁶ También la obesidad es un factor de riesgo común para ambas patologías¹⁷, así como la presencia de un estado proinflamatorio.¹⁸

El tratamiento que se aplica para el cáncer de mama puede indirectamente aumentar el riesgo de FA. Las radiaciones ionizantes incrementan el riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada¹⁹ y la probabilidad de cardiopatía isquémica dosis-dependiente²⁰, habiendo demostrado ambos ser factores de riesgo para el desarrollo de FA.^{21, 22}

Por otro lado, el uso de quimioterapias aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, isquemia e hipertensión, todos ellos factores de riesgo para FA.²³

Por último, es innegable que un seguimiento más estrecho de los pacientes que aúnan ambas patologías contribuye a la detección más precoz y más probable de la enfermedad concomitante, aumentando así las probabilidades de un diagnóstico precoz.

La elevada supervivencia del cáncer de mama permite un seguimiento clínico prolongado, pudiéndose presentar eventos embólicos y hemorrágicos no atribuibles a priori a un efecto directo del tumor.

IV. Escalas de riesgo en pacientes oncológicos

Las Guías Europeas de FA⁵ recomiendan la utilización del CHA2DS2VASc score²⁴ para estimar el riesgo de ictus o embolismo. En general, en pacientes con bajo riesgo de ictus no está indicada la profilaxis antitrombótica, mientras que pacientes con factores de riesgo probablemente se beneficien de terapia anticoagulante (CHA2DS2VASc de 1 ó más para hombres, y 2 ó más para mujeres). Hay otros factores de riesgo menos establecidos para ictus, como la labilidad en el control del INR y el TTR bajo en pacientes que previamente tomaban AVK; sangrado o anemia, alcohol, elevación de marcadores de lesión miocárdica (troponina y péptidos natriuréticos). Es un tema de controversia si el antecedente de cáncer confiere un especial riesgo de ictus en pacientes con FA, pero la evidencia disponible así lo sugiere.^{25,26}

Tabla 2: CHA2DS2VASc score		Puntuación
C	Insuficiencia cardíaca congestiva (o disfunción ventricular)	1
H	Hipertensión arterial	1
A2	Age (Edad) ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Stroke (ictus) ó accidente isquémico transitorio previo	2
V	Enfermedad vascular	1
A	Age (Edad) 65-74 años	1
Sc	Sexo femenino	1

Tabla 2: Parámetros de la escala CHA2DS2VASc score²⁴.

Su objetivo es estimar el riesgo de ictus o embolismo en pacientes con FA no valvular.

En población general, las Guías Europeas de práctica clínica⁵ recomiendan la anticoagulación con un nivel de evidencia IA en pacientes con CHA2DS2VASc de 2 ó más (hombres), y 3 ó más (mujeres). En hombres con CHA2DS2VASc de 1, ó mujeres con CHA2DS2VASc de 2, se recomienda con un nivel de evidencia IIaB. No se recomienda la profilaxis antitrombótica en hombres con CHA2DS2VASc de 0 ó mujeres con CHA2DS2VASc de 1.

El ESC Position Paper²⁷ admite que el riesgo embólico-hemorrágico de los pacientes con FA puede verse modificado en presencia de cáncer, y señala la falta de validación de las principales escalas de riesgo CHA2DS2VASc y HASBLED. A pesar de la falta de evidencia, cuando se plantea iniciar tratamiento anticoagulante para pacientes con cáncer y FA, se siguen las mismas recomendaciones que en pacientes no oncológicos.²⁷

Otro score evaluado en nuestra muestra fue el score ATRIA²⁸ para predecir el riesgo de embolismo e ictus. El score ATRIA para riesgo de ictus en FA incluye varias categorías, como la edad, el antecedente de ictus y su influencia en la determinación del riesgo de ictus. En el estudio que lo validó, este score demostró ser superior al CHADS2 y CHA2DS2VASc en la determinación del riesgo de ictus, aunque su uso está menos extendido.

Tabla 3: ATRIA score		
Factor de riesgo	Puntuación sin ictus previo	Puntuación con ictus previo
Edad, años		
≥ 85	6	9
75-84	5	7
65-74	3	7
<65	0	8
Mujeres	1	1
Diabetes mellitus	1	1
Insuficiencia cardíaca	1	1
Hipertensión	1	1
Proteinuria	1	1
Filtrado glomerular <45	1	1

Tabla 3: Parámetros de la escala ATRIA score para ictus ²⁸

Su objetivo es estimar el riesgo de ictus o embolismo en pacientes con FA no valvular.

La estimación del riesgo hemorrágico se realiza en base a la escala HASBLED²⁹ (Tabla 4).

Tabla 4: HASBLED score		Puntuación
H	Hipertensión arterial	1
A	Anormal función hepática/renal	1 ó 2
S	Stroke (ictus)	1
B	Bleeding (antecedentes de sangrado)	1
L	INR Lábil	1
E	Edad > 65 años	1
D	Drogas (AINES, alcohol...)	1 ó 2

Tabla 4: Parámetros de la escala HASBLED score²⁹.

Su objetivo es estimar el riesgo hemorrágico en pacientes con FA no valvular.

Un score de 0-2 indica bajo riesgo de sangrado. Se consideran pacientes con alto riesgo de sangrado los que tienen HASBLED de 3 ó más, y en ellos es mandatorio realizar una valoración individualizada del riesgo-beneficio de la anticoagulación. La hipertensión en este score se define como presión arterial sistólica de > 160 mmHg. Se suma 1 punto si tiene anormal la función renal ó hepática, y 2 puntos si son ambas, (de igual manera con los fármacos que favorecen el sangrado y el consumo de alcohol).

Otra escala que valora el riesgo de sangrado es el HEMORR2HAGES³⁰ (Tabla 5). Aporta como ventaja sobre el HASBLED que entre sus parámetros incluye la presencia de enfermedad oncológica, y por tanto podría ser más útil en este perfil de pacientes, si bien los datos disponibles no ofrecen una evidencia sólida.

Tabla 5: HEMORR2HAGES score		
		Puntuación
H	Enfermedad H epática o renal	1
E	Abuso de e tanol	1
M	Enfermedad M aligna	1
O	O lder (ancianos)	1
R	R educción en el n ^o ó función de plaquetas	1
R	R iesgo de sangrado	2
H	H ipertensión	1
A	A nemia	1
G	Factores G enéticos	1
E	E xcesivo riesgo de caídas	1
S	S troke (ictus)	1

Tabla 5: Parámetros de la escala HEMORR2HAGES score³⁰.

Su objetivo es valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA no valvular. A mayor puntuación, mayor riesgo de sangrado.

V. Profilaxis antitrombótica en pacientes oncológicos

Las Guías europeas de práctica clínica para el manejo de la FA ⁵ no hacen distinciones en pacientes con patología oncológica concomitante, aplicándose los mismos criterios que en población general en cuanto al tratamiento antitrombótico⁵. Por otro lado, como ya hemos comentado, las Guías europeas de cardio-oncología²⁷ admiten que el balance riesgo embólico-hemorrágico puede verse modificado en pacientes con cáncer. Por tanto, y a pesar de la falta de evidencia específica actual, a la hora de plantear tratamiento anticoagulante en pacientes oncológicos con FA se siguen las mismas recomendaciones que en los pacientes no oncológicos. Sin embargo, el propio cáncer y los tratamientos que se le aplican (especialmente los inhibidores de la angiogénesis) pueden aumentar el riesgo de trombosis o hemorragia, resultando en una respuesta anticoagulante impredecible.

Hay ciertos aspectos propios de los pacientes oncológicos que contraindican la terapia anticoagulante en general, a pesar de presentar un alto riesgo tromboembólico. Ejemplos de esto serían los tumores intracraneales, la

trombocitopenia inducida por quimioterapia, defectos de la coagulación en neoplasias hematológicas, etc. Por ello, muchos pacientes no van a recibir el tratamiento anticoagulante que les correspondería en ausencia de estas contraindicaciones, y ello podría redundar en mayores tasas de eventos embólicos.

Los pacientes con FA y cáncer a menudo presentan gran carga de factores de riesgo cardiovascular, y con frecuencia desarrollan enfermedades cardiovasculares. Hay estudios que sugieren que, a pesar de recibir profilaxis antitrombótica adecuada, estos pacientes presentan un mayor riesgo de hemorragia mayor que los pacientes con FA sin cáncer³¹.

El control del INR en pacientes con cáncer a menudo es errático, y por ello, los AVK pueden no ser el mejor tratamiento antitrombótico, especialmente durante la quimioterapia. Mantener el INR en rango supone un reto, ya que en estos pacientes juegan un papel importante tanto factores nutricionales (problemas de absorción, por los vómitos y diarrea frecuentes), como metabólicos (disfunción hepática o renal, toma de medicaciones concomitantes con posibilidad de interacciones...) ³². Se ha descrito una mayor tasa de eventos tromboticos en pacientes con cáncer, independientemente de la indicación de anticoagulación. ³³

La terapia con heparinas de bajo peso molecular parece mostrar un perfil más favorable en este grupo de pacientes, e incluso se han sugerido potenciales efectos antitumorales y antimetastáticos en algunos estudios, aunque estos efectos no se han confirmado. ³⁴ La administración a largo plazo de fármacos subcutáneos puede suponer una reducción en la

calidad de vida de los pacientes.

La llegada de los ACOD dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán, ha supuesto una revolución en el tratamiento antitrombótico de la FA. Es difícil obtener conclusiones válidas para los pacientes con cáncer, ya que gran parte de ellos quedaban fuera de los estudios debido a los criterios de exclusión. En el estudio que validó dabigatran como terapia antitrombótica para FA no valvular, la dosis de 150 mg dos veces al día redujo el ictus y la embolia sistémica en comparación con la warfarina, sin diferencias significativas en los eventos de sangrado, y dabigatran 110 mg dos veces al día fue no inferior a la warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico, con menores tasas de sangrado. En este estudio se excluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer.³⁵ También apixaban 5 mg dos veces al día demostró menores tasas de sangrado y mortalidad, así como mayor protección frente a ictus y embolismos, frente a warfarina. En este estudio se excluyeron pacientes con supervivencia inferior a un año.³⁶ Rivaroxaban una vez al día demostró no inferioridad frente a Warfarina en prevención de ictus y embolismos, con menor incidencia de sangrado intracraneal. Se excluyeron los pacientes con supervivencia estimada inferior a dos años.³⁷ En el estudio ENGAGE-AF-TIMI 48³⁸, se incluyeron más de 21000 pacientes con FA no valvular, y se aleatorizaron a warfarina o edoxaban. Edoxaban 60 mg una vez al día demostró no inferioridad frente a warfarina, así como una reducción significativa en los eventos hemorrágicos y la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, entre los criterios de exclusión se encontraban la presencia de enfermedad oncológica maligna, el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o

cirugía oncológica en los cinco años previos y la expectativa de vida inferior a un año.

Por tanto, y aunque los ACOD ya han demostrado su eficacia y seguridad en la población general, la evidencia disponible en pacientes con cáncer y FA es escasa. Aunque el cáncer no constituyó una contraindicación absoluta para la participación en los ensayos clínicos, sí se excluyeron los pacientes con corta esperanza de vida, y hasta la fecha no se dispone de datos específicos sobre la seguridad y eficacia de los ACOD en pacientes con FA y cáncer. En los ensayos clínicos de los ACOD como tratamiento de la trombosis venosa profunda, también los pacientes oncológicos constituían una minoría, entre el 2,6% y el 6,0%. Además, no se recogió información sobre el tipo de cáncer, el estadio y el uso concomitante de quimioterapia. La única literatura al respecto se basa en análisis retrospectivos sobre los datos de los ensayos originales, y el número de pacientes oncológicos es demasiado escaso para obtener conclusiones sólidas.^{35,36,37,38}

La relación entre cáncer y riesgo de ictus es compleja. El accidente cerebrovascular es común en pacientes con cáncer, y los pacientes oncológicos que lo presentan, a menudo muestran unos factores de riesgo, biomarcadores y etiología del accidente cerebrovascular diferentes a la población general con ictus.³⁹ En pacientes con cáncer predomina un estado de hipercoagulabilidad, y es común un aumento de los niveles de dímero D.^{40,41}

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos comparando el uso de ACOD frente a AVK en pacientes con cáncer y FA. Con los datos

disponibles, y ante la falta de evidencia de los ACOD en este subgrupo de población, su uso debe ser individualizado en cada paciente. Las fluctuaciones en la función renal y hepática pueden afectar los niveles de los fármacos, y es posible que se requieran ajustes de dosis. Las propiedades farmacocinéticas de los fármacos anticancerosos deben tenerse en cuenta al considerar el uso de ACOD en pacientes con tratamiento quimioterápico activo, aunque los datos apuntan a que la relevancia clínica de las posibles interacciones es escasa. Por el momento, y dado que no parece probable la realización de ensayos clínicos específicos a corto plazo, el clínico debe confiar en los datos derivados de estudios observacionales, y han de plantearse estudios epidemiológicos en vida real, como el presente.

2. HIPÓTESIS

- Las pacientes con cáncer de mama y FA tienen un riesgo de ictus igual o superior al de una población similar con FA y sin cáncer.
- Las pacientes con cáncer de mama y FA tienen un riesgo de sangrado igual o superior al de una población similar con FA y sin cáncer.
- Los ACOD son seguros y eficaces en la población de pacientes con cáncer de mama y FA no valvular.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la aparición de eventos embólicos y hemorrágicos en pacientes con cáncer de mama y FA, comparando con una cohorte similar con FA y sin cáncer.

Objetivos secundarios

1. Describir las características demográficas, factores de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con FA no valvular y cáncer de mama.
2. Describir el tratamiento antitrombótico empleado en pacientes con FA y analizar las potenciales diferencias entre pacientes con y sin cáncer de mama.
3. Evaluar si existen diferencias significativas en la aparición de eventos embólicos (ictus o embolismo sistémico) entre las pacientes con cáncer de mama tratadas con AVK frente a las tratadas con ACOD.
4. Evaluar si existen diferencias significativas en la aparición de eventos hemorrágicos mayores entre las pacientes con cáncer de mama tratadas con AVK frente a las tratadas con ACOD.
5. Describir la mortalidad total, mortalidad por eventos relacionados con la FA (embolismos y hemorragias) en ambos grupos.
6. Describir la necesidad de cambio de tratamiento antitrombótico en el seguimiento.
7. Evaluar el valor predictivo de los scores de riesgo CHA2DS2VASC, HASBLED, ATRIA y HEMORR2HAGES en las pacientes con cáncer de mama y en los controles sin cáncer.

4. METODOLOGÍA

I. Preparación del estudio

Se trata de un estudio ambispectivo (se recogen datos prospectivos y retrospectivos de una misma cohorte). Para su realización se incluyeron pacientes de nueve hospitales terciarios de España:

Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Hospital General de Elche (Alicante)

Hospital de Torrevieja (Alicante)

Hospital del Mar (Barcelona)

Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Hospital Virgen de la Salud (Toledo)

Hospital Universitario de Albacete (Albacete)

Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla (Madrid)

El proyecto fue coordinado por el doctorando desde el Hospital Ramón y Cajal y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal con fecha 4 de agosto de 2016.

II. Criterios de inclusión y criterios de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con historia de FA. Se establecieron dos cohortes, a fin de comparar los resultados: la cohorte con

cáncer de mama (reclutadas de forma consecutiva en consultas de Oncología y Cardio-oncología) y la cohorte sin cáncer, formada por pacientes con FA y sin cáncer conocido (el reclutamiento se realizó en consultas de Cardiología donde realizan seguimiento) de los mismos hospitales. El número de participantes por centro se decidió de acuerdo con el tamaño de cada hospital, y se les pidió a los investigadores que reclutaran una proporción igual de pacientes de ambas cohortes (con y sin cáncer).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con FA valvular, definida como estenosis mitral significativa (moderada o severa) o portadores de prótesis metálicas. Se consideró un criterio de exclusión ya que estos pacientes presentan un perfil de riesgo e indicaciones de anticoagulación claramente diferenciadas. No se establecieron otros criterios de exclusión a fin de preservar la representatividad de la población estudiada y evitar sesgo de selección.

III. Diseño del estudio:

Todos los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes. Se analizaron variables clínicas y terapéuticas.

El reclutamiento de pacientes se inició en septiembre de 2016 y finalizó en octubre de 2017. Se incluyeron pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión y que habían sido atendidos en los Servicios de Cardiología y Oncología de los citados hospitales entre enero de 2011 y octubre de 2017. El seguimiento posteriormente se realizó de acuerdo con la práctica clínica habitual, monitorizando eventos a partir de la historia clínica electrónica.

El riesgo de eventos embólicos y de sangrado se asesoró calculando los scores CHA2DS2VASc y ATRIA para eventos embólicos; HASBLED y HEMORR2HAGES para eventos hemorrágicos.

Se incluyeron las siguientes variables sobre el estado oncológico de las pacientes:

Estadio del cáncer.

Tratamientos recibidos: Cirugía, Quimioterapia con antraciclinas o taxanos, trastuzumab, hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de aromatasa), radioterapia.

Duración de los tratamientos, uso de quimioterapia activa.

El seguimiento clínico se realizó en ambos grupos monitorizando los eventos embólicos y hemorrágicos, y se continuó durante todo el período hasta el que se disponía de datos en la historia clínica electrónica o hasta el fallecimiento.

Se registraron los cambios en la terapia antitrombótica en un mismo paciente a lo largo del seguimiento, y los motivos para dicho cambio. Se consideró INR lábil

como tiempo en rango terapéutico por debajo de 60%, de acuerdo con la definición propuesta por Pisters et al.²⁹

Se analizaron los siguientes eventos:

- Eventos embólicos: ictus, tromboembolismo pulmonar y sistémico.

- Eventos hemorrágicos: hemorragia intracraneal, gastrointestinal, epistaxis y anemia (caída de más de 2 g/dL de hemoglobina en dos controles sucesivos o necesidad de transfusión).

Se definió el evento hemorrágico mayor de acuerdo con la definición de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*.⁴²

- Sangrado fatal, y/o
- Sangrado sintomático en un área u órgano crítico (intracraneal, intramedular, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental), y/o
- Sangrado que cause una caída de hemoglobina de 20 g/L o más, o que requiera transfusión de dos o más concentrados de hematíes

Antecedentes	
Edad	
Tiempo de seguimiento	
Hipertensión	
Diabetes	
Antecedentes de infarto de miocardio	
Insuficiencia cardíaca	
EPOC	
Tabaquismo	
Enfermedad vascular	
Antecedentes de sangrado	
Antecedentes de ictus/tromboembolismo pulmonar	
Tipo de FA (paroxística, persistente)	
Función renal	
Función hepática	
SCORES	
CHA2DS2VASC	
HASBLED	
ATRIA	
HEMORRHAGES	
SAMETT2R2	
Antecedentes oncológicos (sólo en el grupo cáncer)	
Cáncer activo/Antecedente	
Metastático	
Quimioterapia	
Tipo de quimioterapia	
Radioterapia	
Terapia hormonal (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa)	
Anti HER2 (trastuzumab)	
	Tratamiento antitrombótico
	AVK
	ACOD y tipo:
	- Rivaroxaban
	- Dabigatran
	- Apixaban
	- Edoxaban
	Heparina de bajo peso molecular
	Antiagregación
	Cambios de tratamiento, fecha y motivo
	Eventos
	Ictus
	Tromboembolismo pulmonar (TEP)
	Embolismo sistémico
	Hemorragia y origen
	Mortalidad por cualquier causa
	Mortalidad cardiovascular (relacionada con los eventos)

Tabla 6: Hoja de recogida de datos

IV. Análisis Estadístico

El análisis de los datos se analizó mediante el Statistical Package for Social Sciences V.22.0, statistical software (SPSS, Chicago, Illinois, USA) y R V.3.5.1. Los datos fueron analizados por el doctorando y el Dr. Luis Miguel Rincón Díaz, que supervisó y validó todos ellos.

Cálculo muestral

Se trata estudio observacional ambispectivo con objetivos puramente exploratorios, observando los efectos del régimen antitrombótico elegido y sin realizar ninguna intervención. Por este motivo no se estableció un cálculo formal del tamaño muestral.

Cálculos estadísticos

Las características basales entre los grupos cáncer y no-cáncer se compararon mediante el test de χ^2 para variables discretas, y el test t de Student para variables continuas, dado que las poblaciones cumplían criterios de normalidad de la distribución.

Se calcularon Hazard ratios (HRs) para comparar la incidencia de eventos durante el seguimiento en cada grupo utilizando un modelo proporcionado de Cox. En el modelo se ajustó por los siguientes factores: Para el análisis de eventos isquémicos se ajustó por CHA2DS2VASc score y uso de anticoagulación. Para el análisis de eventos hemorrágicos se ajustó por HASBLED y uso de anticoagulación. Se incluyen curvas de Kaplan Meier para

ambos (eventos isquémicos y hemorrágicos) en ambas poblaciones. Las observaciones con datos perdidos se excluyeron del análisis (<1% del total).

Para todos los cálculos se asumió una diferencia estadísticamente significativa si la p era inferior a 0,05.

Exposición de los resultados

Se decidió expresar todas las variables continuas exponiendo la media y la desviación estándar (media; desviación estándar). Las variables dicotómicas o aquellas ordinales se expusieron de forma absoluta y como porcentaje del total de casos.

Todos los valores se expresaron mediante un valor absoluto y un intervalo de confianza del 95% indicado mediante los valores extremos de dicho intervalo y separados por un guion.

Las tasas por 100 pacientes-año se presentan como proporción de pacientes por año.

5. RESULTADOS

I. Descripción de la muestra

Se incluyeron un total de 1237 pacientes consecutivos, 637 pacientes en la cohorte cáncer y 599 pacientes en la cohorte no-cáncer, de las consultas de Oncología, Cardiooncología y Cardiología general. La edad media fue similar entre los pacientes con y sin cáncer ($75,4 \pm 9,6$ vs $75,1 \pm 10,1$ años). Los scores de riesgo embólico CHA₂DS₂VASc, y de riesgo hemorrágico HASBLED, fueron similares en ambos grupos (p no significativa). La prevalencia de hipertensión arterial, diabetes, antecedentes de ictus y hemorragias, y enfermedad vascular también fue similar en ambos grupos (p no significativa).

El tiempo de seguimiento medio disponible (en años) fue menor en las pacientes con cáncer de mama que en el grupo sin cáncer ($2,8 \pm 2,4$ vs $3,4 \pm 2,7$, $p < 0,001$). Los pacientes incluidos en el grupo cáncer, en comparación con los pacientes sin cáncer, presentaban menos antecedentes de infarto de miocardio (10% vs 18%), lo cual probablemente refleje un sesgo en la selección de los pacientes sin cáncer (reclutados de consultas de Cardiología). La disfunción hepática fue más frecuente en el grupo con cáncer de mama. La prevalencia de otras comorbilidades, factores de riesgo y tipo de FA fueron similares en ambos grupos.

Las principales características demográficas y clínicas de los dos grupos se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Características basales de la población estudiada			
	Grupo cáncer N= 637	Grupo no cáncer N= 599	p
Edad (años) media ± SD	75,4 ± 9,6	75,1 ± 10,1	0,605
Seguimiento (años) media ± SD	2,8 ± 2,4	3,4 ± 2,7	0,000
CHA2DS2VASc score, media ± SD	4,4 ± 1,6	4,4 ± 1,5	0,586
. CHA2DS2VASc score ≥ 2	619 (97,2%)	590 (98,5%)	0,112
HASBLED score, media ± SD	2,2 ± 1,3	2,3 ± 1,3	0,299
. HASBLED score ≥ 3	221 (34,7%)	230 (38,4%)	0,176
Tipo de FA			0,053
. Paroxística	317 (49,8%)	331 (55,3%)	
. Persistente / Permanente	320 (50,2%)	268 (44,7%)	
Hipertensión arterial	549 (86,2%)	528 (88,1%)	0,303
Diabetes Mellitus	184 (28,9%)	182 (30,4%)	0,564
Infarto de miocardio previo	58 (10,4%)	106 (17,7%)	0,000
Insuficiencia cardíaca congestiva	254 (39,9%)	248 (41,4%)	0,585
Antecedentes de ictus / embolismo sistémico	99 (15,5%)	92 (15,4%)	0,929
EPOC	67 (12,0%)	79 (13,2%)	0,553
Enfermedad vascular	59 (9,3%)	57 (9,5%)	0,879

Antecedentes de sangrado	64 (10,0%)	61 (10,2%)	0,937
INR lábil	188 (32%)	204 (36,6%)	0,101
Enfermedad hepática *	57 (9,0%)	24 (4,0%)	0,000

Tabla 7: Características clínicas y demográficas basales.

Los valores se expresan como n (%), salvo excepciones indicadas. SD: Desviación estándar; FA: fibrilación auricular; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica; INR: international normalised ratio.

** Enfermedad hepática crónica (ej. Cirrosis) o evidencia bioquímica de daño hepático significativo.*

Se analizaron diferentes scores de riesgo embólico y de sangrado en ambos grupos (Tabla 8).

Tabla 8: Scores de riesgo embólico y de sangrado		
	Grupo cáncer	Grupo no cáncer
	N= 637	N= 599
CHA2DS2VASc score, media ± SD	4,4 ± 1,6	4,4 ± 1,5
SAMETT2R2 score, media ± SD	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,6
HASBLED score, media ± SD	2,2 ± 1,3	2,3 ± 1,3
ATRIA score, media ± SD	7,2 ± 2,4	7,4 ± 2,7
HEMORR2HAGES, media ± SD	2,7 ± 1,3	1,8 ± 1,3

Tabla 8: Scores de riesgo isquémico y hemorrágico.

SD: desviación estándar.

Los diferentes scores analizados muestran un riesgo embólico y hemorrágico balanceado en ambos grupos, excepto en el score HEMORR2HAGES ($p=0,001$), que es más alto en la población oncológica (recordemos que este score incluye en sus parámetros la presencia de enfermedad oncológica maligna). CHA2DS2VASc confirmó ser un buen predictor de eventos embólicos (HR 1,4; IC 95% 1,2-1,6, $p=0,001$), con una eficacia similar en pacientes con y sin cáncer. HASBLED fue predictor para eventos hemorrágicos (HR 1,5; IC 95% 1,3-1,8, $p=0,001$), sin diferencias significativas entre los grupos con y sin cáncer. El score ATRIA para ictus (HR 1,15; IC 95% 1,03-1,28, $p=0,009$) demostró su validez como predictor de eventos embólicos en pacientes con y sin cáncer.

También el score SAMETT2R2 para decidir la mejor estrategia de anticoagulación (AVK Vs ACOD) (HR 2,1; IC 95% [1,09 – 4] p=0,02), funcionó igualmente entre los pacientes con y sin cáncer. HEMORR2HAGES mostró ser predictor de eventos isquémicos y hemorrágicos en ambos grupos (HR 1,3; IC 95% [1,1-1,6] p=0,001 para eventos embólicos y HR 1,23; IC 95% [1,1-1,4] p=0,003 para sangrados), sin diferencias entre ambos grupos.

En general, el riesgo de ictus en nuestra muestra fue alto (CHA2DS2VASc score de $4,4 \pm 1,4$ en global), sin diferencias entre ambos grupos. Sólo 18 pacientes del grupo cáncer (2,8%) y 9 pacientes del grupo sin cáncer (1,5%) tenía CHA2DS2VASc score de 1. De acuerdo con las Guías Europeas de práctica clínica para el manejo de la FA⁵, el 97,2% y 98,5%, respectivamente, tenían indicación para el uso de anticoagulación, por tener un CHA2DS2VASc ≥ 2 .

El riesgo basal de sangrado, evaluado por el HASBLED score, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($2,2 \pm 1,3$ vs $2,3 \pm 1,3$; para los grupos cáncer y no-cáncer respectivamente). El número de pacientes considerados de alto riesgo de sangrado, definido como HASBLED ≥ 3 , también fue similar entre ambos grupos (35% vs 38%). No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de INR lábil entre ambos grupos (32% vs 37%). Sin embargo, como ya se ha comentado, la proporción de pacientes con función hepática anormal fue mayor en los pacientes con cáncer (9% vs 4%).

Las características específicas del grupo cáncer se muestran en la tabla 9. La proporción de pacientes con enfermedad metastásica al inicio era un 22%, y en 56 pacientes (8,8%), fueron diagnosticadas durante el seguimiento. Un 55% de la muestra había recibido radioterapia en el pasado o al inicio del seguimiento.

Un 14% de la muestra estaba recibiendo tratamiento con quimioterapia en el momento de la inclusión (inicio del seguimiento), mientras que un 31% la había recibido al final del seguimiento.

Tabla 9: Características basales de la población oncológica	
Enfermedad metastásica	
. Basalmente	140 (22%)
. Al final del seguimiento	196 (31%)
Radioterapia previa / concurrente	353 (55%)
Quimioterapia activa	87 (14%)
Agentes farmacológicos utilizados	
. Antraciclinas	148 (23%)
. Hormonoterapia (tamoxifeno)	83 (13%)
. Hormonoterapia (inhibidores de la aromatasas)	369 (58%)
. Agentes antimicrotúbulos (taxanos)	137 (22%)
. Anti HER2 (trastuzumab)	76 (12%)

Tabla 9: Características específicas de los pacientes oncológicos

Anti HER2: human epidermal growth receptor factor 2

II. Estrategia antitrombótica

Al inicio del seguimiento, recibía tratamiento anticoagulante un 85% de los pacientes con cáncer y un 88% de los pacientes del grupo no-cáncer (Figura 1 y tabla 10).

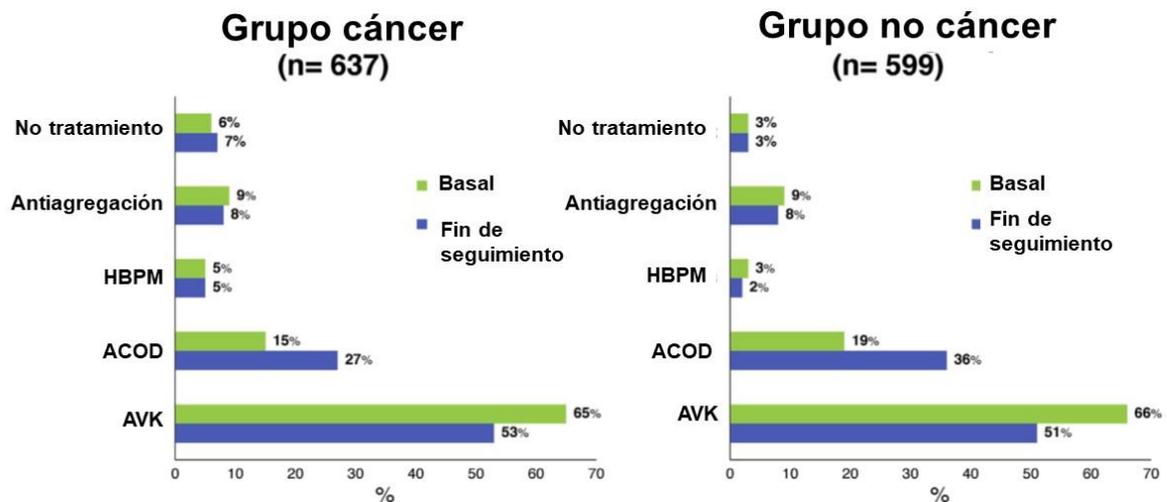


Figura 1: Tratamiento antitrombótico en pacientes con FA basalmente y al final del seguimiento, por grupo.

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular; ACOD: anticoagulantes de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K.

Tabla 10: Tratamiento antitrombótico al inicio y al final del seguimiento			P
Pacientes con tratamiento anticoagulante (inicialmente)	541 (84,9%)	526 (87,8%)	0,14
Tipo de terapia antitrombótica (inicialmente)			0,018
. <i>AVK</i>	411 (64,5%)	397 (66,3%)	0,018
. <i>ACOD</i>	98 (15,4%)	112 (18,7%)	0,018
. <i>Heparina de bajo peso molecular</i>	32 (5%)	17 (2,8%)	0,018
. <i>Antiagregación</i>	55 (8,6%)	53 (8,8%)	0,018
. <i>No tratamiento</i>	41 (6,4%)	20 (3,3%)	0,018
Pacientes con tratamiento anticoagulante (al final del seguimiento)	540 (84,8%)	536 (89,5%)	0,014
Tipo de terapia antitrombótica (al final del seguimiento)			<0,001
. <i>AVK</i>	335 (52,6%)	308 (51,4%)	<0,001
. <i>ACOD</i>	170 (26,7%)	214 (35,7%)	<0,001
. <i>Heparina de bajo peso molecular</i>	35 (5,5%)	14 (2,3%)	<0,001
. <i>Antiagregación</i>	54 (8,5%)	47 (7,8%)	<0,001
. <i>No tratamiento</i>	43 (6,8%)	16 (2,7%)	<0,001

Tabla 10: Tratamiento antitrombótico en pacientes con FA basalmente y al final del seguimiento.

ACOD: anticoagulantes de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K.

La mayor parte de los pacientes recibieron tratamiento con AVK (65% vs 66%, respectivamente), mientras que los ACOD fueron la segunda opción preferida.

En cuanto al tipo de ACOD, el más utilizado fue rivaroxaban 20 mg al día, seguido por apixaban 5 mg cada 12 horas. El menos utilizado fue edoxaban, que se incorporó más tarde al mercado (figura 2).

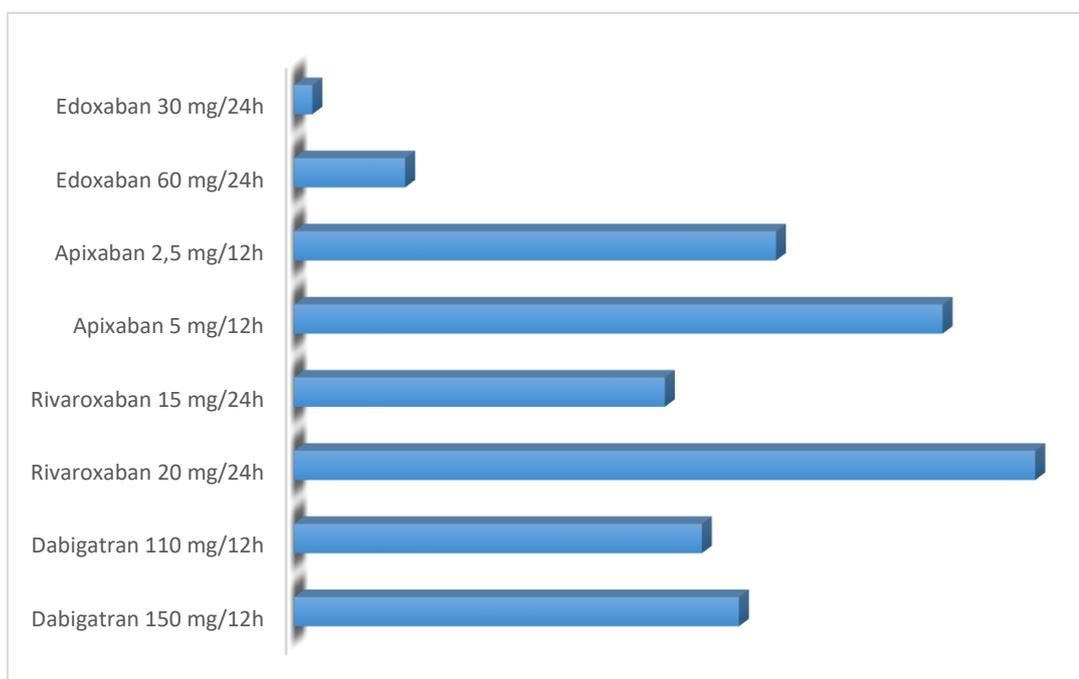


Figura 2: Tipo de ACOD utilizado al inicio del seguimiento (pacientes de ambos grupos en tratamiento con ACOD).

ACOD: anticoagulantes de acción directa

Es notable que un 9% de los pacientes en ambos grupos recibió tratamiento antiagregante como profilaxis antitrombótica en FA. El

tratamiento con heparina de bajo peso molecular fue pautaado con mayor frecuencia (casi el doble) en el grupo cáncer (5,0% vs 2,8%), así como también fue más frecuente en éste la ausencia de tratamiento antitrombótico (6,4% vs 3,3%).

A lo largo del estudio, un 75,3% de los pacientes continuaron con el mismo tratamiento antitrombótico, mientras que un 24,7% realizaron al menos un cambio de tratamiento antitrombótico. El cambio más común fue de AVK a ACOD, en ambas poblaciones (figura 1).

Al final del seguimiento, el uso de anticoagulación permaneció estable en los pacientes con cáncer, mientras que aumentó ligeramente en el grupo sin cáncer (85% vs 90%, respectivamente). Los AVK continuaban siendo la primera opción en ambos grupos al final del seguimiento (52,6% vs 51,4%). El uso de ACOD aumentó casi al doble en ambos grupos a lo largo del seguimiento, de 15,4% basalmente a 26,7% al final del seguimiento en pacientes con cáncer, y del 18,7% al 35,7% al final del seguimiento en pacientes sin cáncer. Se observó una disminución en el uso de antiagregantes, heparinas de bajo peso molecular y ausencia de tratamiento en el grupo de pacientes sin cáncer, en contraste con el grupo con cáncer de mama, en las que permaneció estable.

III. Incidencia de eventos (objetivo primario).

Las pacientes con cáncer presentaron una mayor incidencia de ictus o embolismo sistémico, tras ajustar por CHA2DS2VASc y por uso de anticoagulación (HR 1,56; 95% IC [1,04 – 2,35]). Durante el seguimiento, 67 pacientes del grupo cáncer (10,5%) y 50 pacientes del grupo sin cáncer (8,3%) presentaron ictus isquémico o embolismo sistémico (Log Rank $p = 0,027$). La curva de Kaplan Meier para eventos embólicos se muestra en la Figura 2.

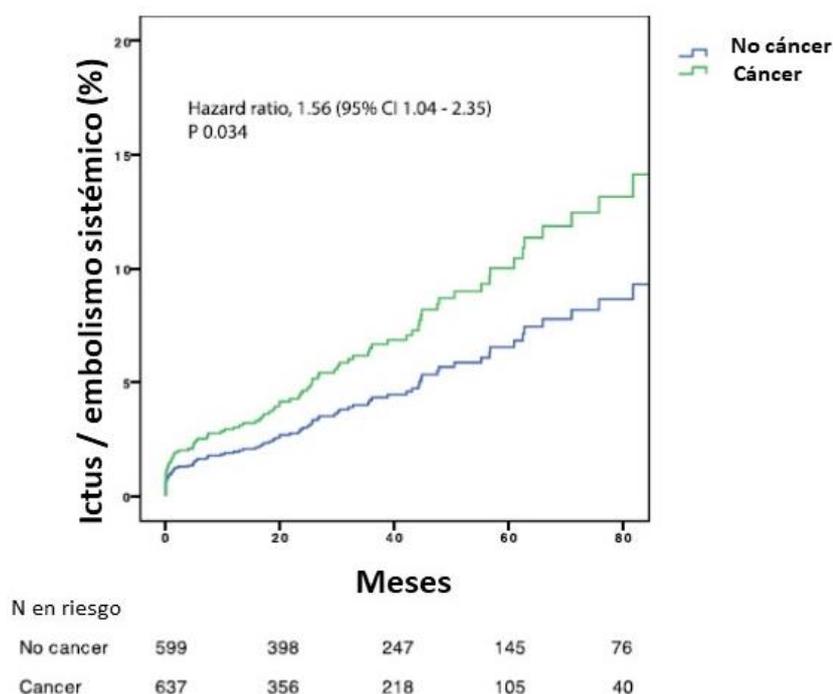


Figura 3: Objetivo primario de ictus y embolismo sistémico.

Análisis de Kaplan Meier para la incidencia del evento primario ictus / embolismo sistémico en pacientes con Vs sin cáncer. El Hazard ratio fue

calculado mediante regresión de Cox y ajustado por las características basales: CHA2DS2VASc score y uso de anticoagulación. El grupo de referencia fueron los pacientes sin cáncer. Número de pacientes: grupo cáncer 637; grupo sin cáncer 599. CI: intervalo de confianza.

La tasa de ictus y embolismo sistémico fue mayor durante el primer año que posteriormente en el seguimiento. Dentro del grupo cáncer, durante el primer año la tasa de ictus fue 5,7% mientras que en el segundo año disminuyó a 2,7%. En la siguiente gráfica se muestra la función de densidad de probabilidad de ictus por año, con una media de incidencia del 3% anual en el grupo cáncer, y 2% en el grupo sin cáncer.

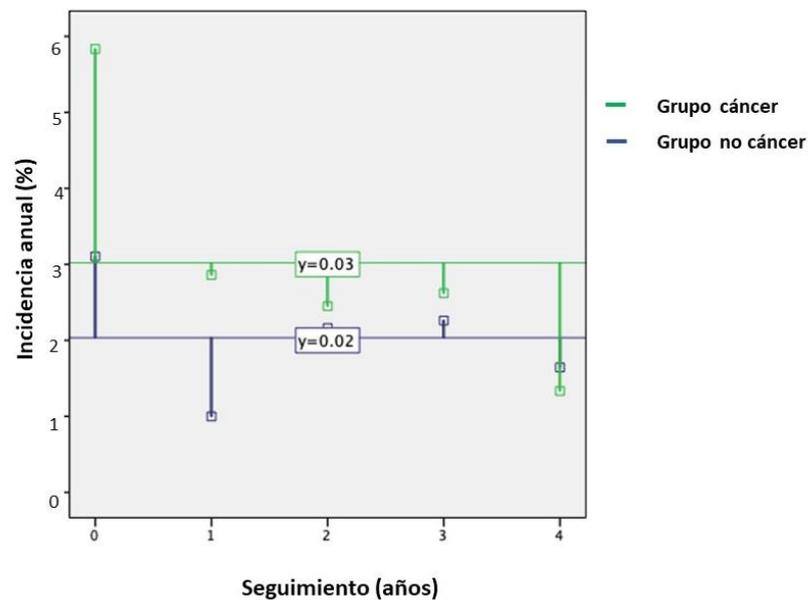
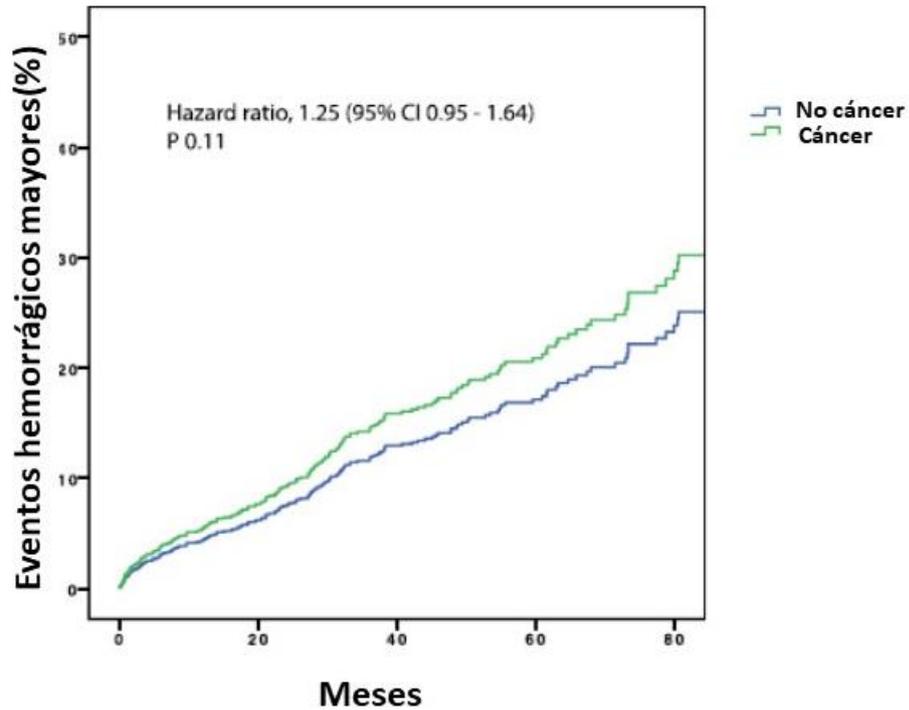


Figura 4: Incidencia acumulada de ictus y embolismo sistémico anual por grupos.

Se muestra la tasa de ictus y embolismo sistémico en cada año de seguimiento. La barra horizontal muestra la incidencia acumulada media de ictus y embolismo sistémico en los grupos con y sin cáncer.

La presencia de cáncer no se asoció con una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en el análisis por regresión de Cox, tras ajustar por HASBLED y por el uso de anticoagulación (HR 1,25, 95% IC [0,95-1,64]). Un total de 110 pacientes del grupo cáncer (17,3%) presentaron eventos hemorrágicos mayores, frente a 99 pacientes (16,5%) del grupo sin cáncer (Log Rank $p = 0.09$). La curva de Kaplan Meier para eventos hemorrágicos se muestra en la Figura 4.



N en riesgo						
No cancer	599	397	238	142	70	
Cancer	637	358	210	100	36	

Figura 5: Objetivo primario de eventos hemorrágicos mayores.

Análisis de Kaplan Meier para la incidencia del evento primario sangrado mayor en pacientes con Vs sin cáncer, definido de acuerdo con los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.⁴² El Hazard ratio fue calculado mediante regresión de Cox y ajustado por las características basales: HASBLED score y uso de anticoagulación. El grupo de referencia fueron los pacientes sin cáncer. Número de pacientes: grupo cáncer 637; grupo sin cáncer 599. CI: intervalo de confianza.

La incidencia anual de sangrados también fue mayor al inicio del seguimiento, especialmente en el primer año, y menor conforme avanza el mismo. La tasa anual media de sangrados en el grupo cáncer fue del 5% y en el grupo sin cáncer de 4%.

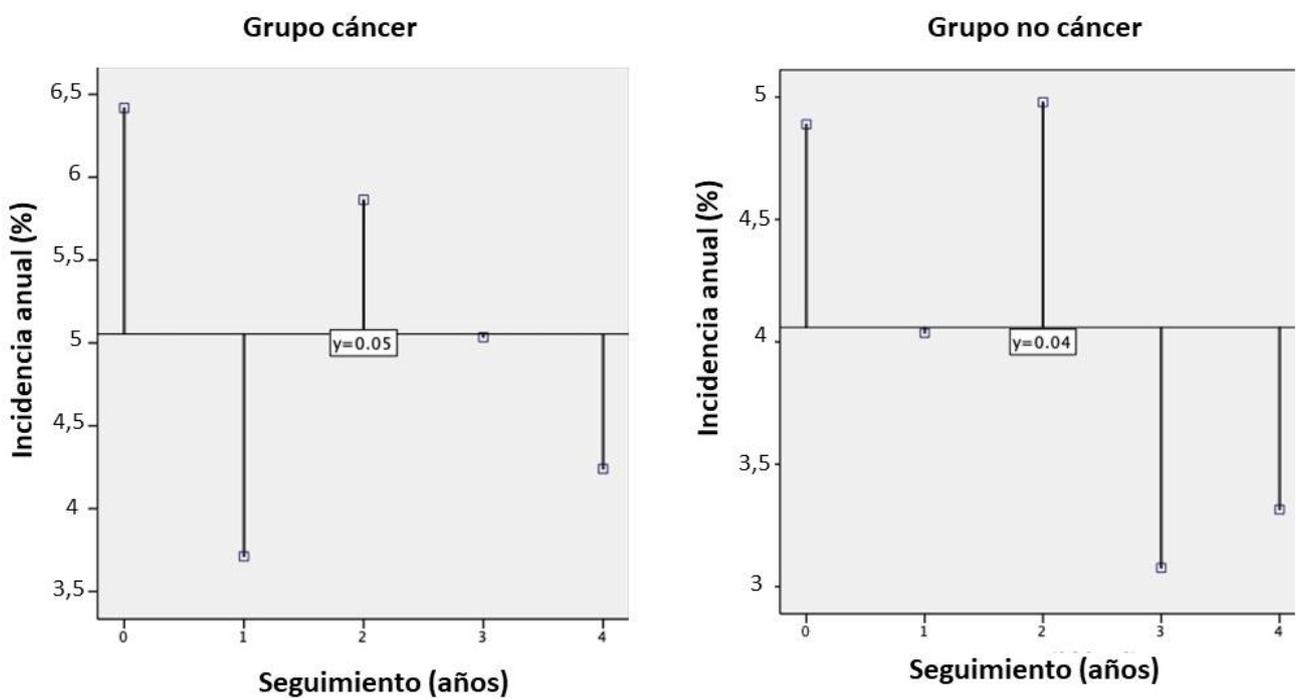


Figura 6: Incidencia acumulada de eventos hemorrágicos mayores anual por grupos.

Se muestra la tasa de eventos hemorrágicos mayores en pacientes con Vs sin cáncer, definido de acuerdo con los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis,⁴² por cada año de seguimiento.

La barra horizontal muestra la incidencia acumulada media de eventos de sangrado mayor en los grupos con y sin cáncer.

La mortalidad global fue mayor en las pacientes con cáncer de mama (157 muertes en el seguimiento, 24,6%) que en las pacientes sin cáncer (105 muertes, 17,5%). Los eventos embólicos o hemorrágicos fueron causa de la muerte en un 34% del grupo cáncer (53 muertes) y en un 25% del grupo no cáncer (26 muertes).

IV. Incidencia de eventos entre AVK y ACOD en los pacientes con cáncer

Se realizó un análisis de la incidencia de eventos tromboembólicos y de sangrado mayor, en función de la estrategia antitrombótica utilizada comparando AVK con ACOD, en el grupo de 637 pacientes con cáncer de mama.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ictus o embolismo sistémico en las pacientes con cáncer tratadas con AVK frente a las tratadas con ACOD, tras ajustar por CHA2DS2VASc: HR 0,91 (95% IC [0,42-1,99]). El análisis de Kaplan Meier para eventos embólicos se muestra en la Figura 6.

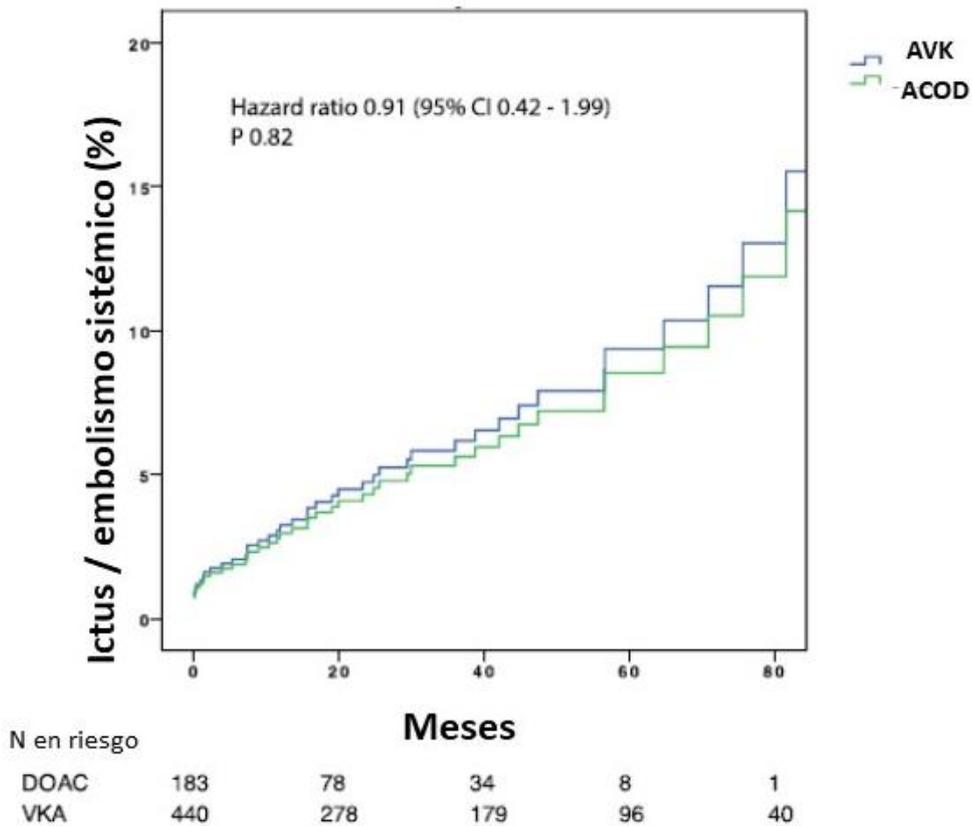


Figura 7: Objetivo secundario. Incidencia de ictus o embolismo sistémico en pacientes con cáncer, comparación de uso de AVK frente a ACOD.

Análisis de Kaplan Meier para la incidencia del evento ictus o embolismo sistémico en pacientes con cáncer, en función del tratamiento AVK Vs ACOD. El Hazard ratio fue calculado mediante regresión de Cox y ajustado por las características basales: CHA2DS2VASc score. El grupo de referencia fueron los pacientes con cáncer tratados con AVK. Número total de observaciones pacientes-tratamiento: grupo AVK 440; grupo ACOD 183.

CI: intervalo de confianza.

Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos hemorrágicos mayores entre AVK y ACOD tras ajustar por HASBLED score: HR 1,53 (95% IC; 0,93-2.53).

(Figura 7).

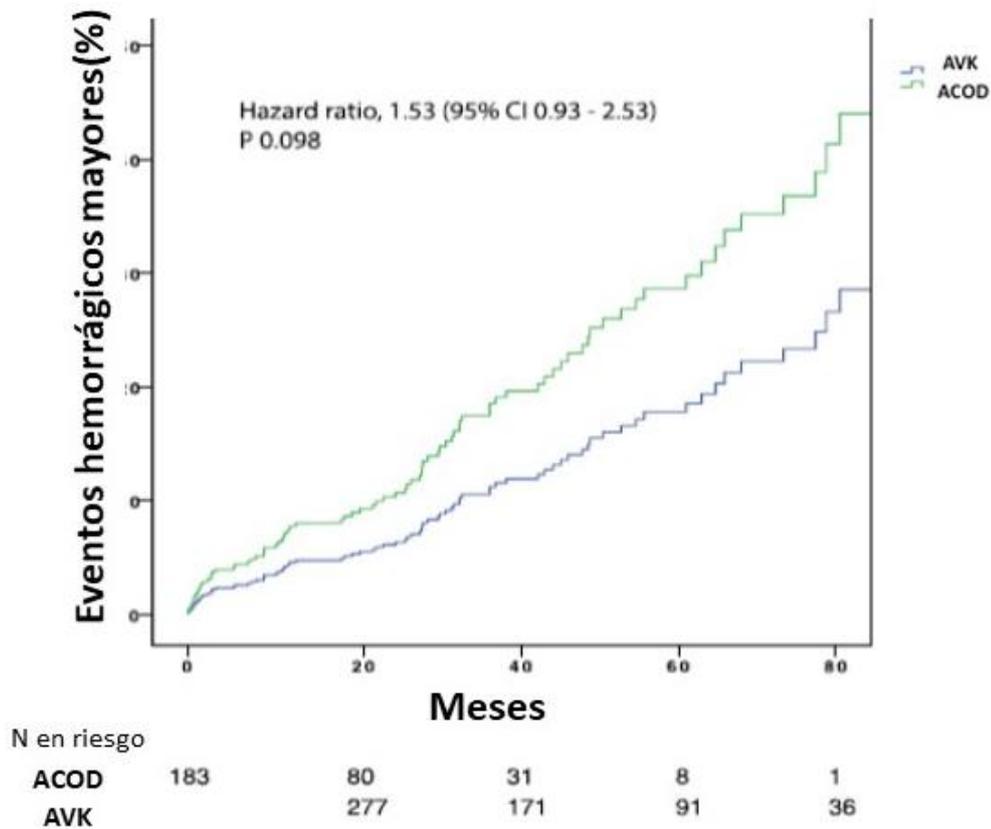


Figura 8: Objetivo secundario. Incidencia de eventos hemorrágicos mayores en pacientes con cáncer, comparación de uso de AVK frente a ACOD.

Análisis de Kaplan Meier para la incidencia de eventos hemorrágicos mayores en pacientes con cáncer, en función del tratamiento AVK Vs

ACOD. El Hazard ratio fue calculado mediante regresión de Cox y ajustado por las características basales: HASBLED score. El grupo de referencia fueron los pacientes con cáncer tratados con AVK. Número total de observaciones pacientes-tratamiento: grupo AVK 440; grupo ACOD 183.

CI: intervalo de confianza.

El sangrado gastrointestinal fue la principal fuente de hemorragias en ambos grupos, siendo responsable de un 45% de los sangrados entre los pacientes tratados con ACOD y de un 37% de los sangrados de pacientes tratados con AVK. La presencia de metástasis o el uso activo de quimioterapia se analizaron como variables potencialmente modificadoras del evento, pero ninguna de ellas supuso cambios relevantes en el resultado.

6. DISCUSIÓN

I. Hallazgos principales

En nuestro estudio en vida real sobre el uso de anticoagulación en pacientes con cáncer de mama y FA destacan los siguientes hallazgos:

1. El riesgo de ictus o embolismo sistémico es superior en pacientes con cáncer de mama, sin diferencias entre ambos grupos en cuanto a eventos de sangrado mayor.
2. En el grupo con cáncer de mama, los ACOD demostraron ser tan eficaces como los AVK en la prevención de ictus y embolismo sistémico, sin diferencias en la incidencia de eventos hemorrágicos.
3. La elección de la terapia antitrombótica en pacientes con cáncer de mama es diferente a la de los pacientes sin cáncer, a expensas de un menor uso de ACOD.

II. Características de los pacientes y estrategias antitrombóticas

En ambos grupos (grupo cáncer de mama y grupo sin cáncer) el riesgo embólico y hemorrágico fue similar basalmente. Sin embargo, el manejo de la tromboprolifaxis fue diferente en pacientes con y sin cáncer (figura 1). Los pacientes con cáncer recibieron tratamiento con ACOD menos frecuentemente que los pacientes sin cáncer. El uso de heparinas de bajo

peso molecular fue superior en el grupo de pacientes con cáncer. En ambos grupos se observó un frecuente y probablemente inadecuado uso de antiagregación como tratamiento profiláctico del ictus cardioembólico. Consideramos esto último un aspecto llamativo, a pesar de que otros registros de profilaxis antitrombótica en FA reportan hallazgos similares.⁴³

En cuanto al control del INR en los pacientes con y sin cáncer en tratamiento con AVK, en nuestra muestra no se observaron diferencias entre ambos grupos (un 32% del grupo cáncer presentaba INR lábil frente a un 36,6% del grupo no cáncer). Esto va en la línea de los datos reportados en el subanálisis de pacientes con cáncer del estudio ENGAGE AF⁴⁴, en el que tampoco presentaban diferencias en el TTR los grupos con y sin cáncer. En nuestro estudio, tampoco se observaron diferencias en el control de INR en el subgrupo de pacientes con metástasis ni con quimioterapia activa, pese a lo que cabría pensar.

La literatura sobre el manejo de los pacientes con FA y cáncer en la práctica clínica habitual es escasa, y poco se sabe sobre si su riesgo embólico o hemorrágico es mayor que en pacientes sin cáncer.⁴⁵ El estudio de O'Neal et al.⁴⁶ analizó la relación entre la implicación temprana de los cardiólogos tras el diagnóstico de FA en pacientes con cáncer sobre el manejo y el pronóstico. En dicho estudio, la valoración por parte de Cardiología fue menos probable en pacientes con historia de cáncer que en población general. Asimismo, la prescripción de fármacos anticoagulantes fue menor en los pacientes con cáncer. Los pacientes que habían sido valorados por un cardiólogo recibieron tratamiento

anticoagulante en mayor proporción que los que no, y presentaron mejor pronóstico, con menor riesgo de ictus y sin un aumento del riesgo de sangrado. En nuestro estudio, a pesar de que se observan diferencias entre ambos grupos, el porcentaje de pacientes anticoagulados fue similar en ambos grupos (con y sin cáncer), aunque los pacientes con cáncer recibieron con menor frecuencia ACOD, y más frecuentemente heparinas de bajo peso molecular.

III. Incidencia de eventos

Durante el seguimiento, se observó un riesgo significativamente más alto de ictus y embolismo sistémico en el grupo de pacientes con cáncer de mama, analizado mediante regresión de Cox con análisis uni y multivariado, y ajustando por el uso de anticoagulación y CHA2DS2VASc (HR 1,56; 95% IC [1,04 – 2,35]). La una incidencia anual media de ictus y embolismo sistémico fue del 3% en el grupo cáncer frente a un 2% en el grupo sin cáncer. La relación entre ictus y cáncer es compleja, mostrando los pacientes oncológicos un patrón diferente de factores de riesgo, biomarcadores relacionados con el ictus y etiología subyacente en comparación con los pacientes sin cáncer.^{39, 41}

En un subanálisis del ROCKET-AF⁴⁷, tras ajustar por factores de riesgo, la incidencia acumulada estimada a un año de accidente cerebrovascular

isquémico en pacientes con cáncer y FA fue del 1,4% (IC del 95% [0,0–3,4]). Este porcentaje es menor que el de nuestra muestra (3%).⁴⁷ Esto podría deberse en parte a la edad más avanzada de nuestra población de estudio (en el subestudio del ROCKET AF la edad media era de 72 años y en el nuestro, de 75,4 años), y a que nuestro estudio incluyó únicamente mujeres. En cuanto a la incidencia anual de eventos hemorrágicos mayores, en nuestra muestra fue del 5% en el grupo con cáncer de mama (durante un seguimiento medio de $2,8 \pm 2,4$ años). En el subanálisis del ROCKET AF reportan una tasa de eventos de sangrado mayor del 1,2% al año, menor que en nuestra muestra. La tasa de sangrado mayor descrita en el brazo de rivaroxaban del ensayo ROCKET AF³⁷ en población general fue también superior a la de este subanálisis, reportando un 3,6% de sangrados mayores al año. El HASBLED medio de la población con cáncer del ROCKET AF era de 1,2 (sin incluir INR lábil entre las variables del score), frente a la de nuestro estudio, que era de 2,2. Si estas diferencias en la tasa de sangrado mayor se deben en parte a que en el subanálisis del estudio ROCKET AF el tratamiento anticoagulante fue rivaroxaban en todos los casos, y en nuestro estudio se incluían AVK, todos los ACOD, heparinas de bajo peso molecular, antiagregación o ausencia de terapia; es un dato que debe confirmarse en futuros estudios.

En el subanálisis del subgrupo de pacientes con cáncer del estudio ARISTOTLE⁴⁸, el subgrupo de pacientes con cáncer no mostró una mayor

incidencia significativa de ictus, embolismo sistémico, sangrado mayor o muerte.

En contraposición, se ha publicado un subanálisis del ENGAGE-AF-TIMI 48 sobre el comportamiento de los pacientes oncológicos con edoxaban frente a warfarina.⁴⁴ En el ensayo clínico original se aleatorizaron 21105 pacientes con FA a edoxaban o warfarina.³⁸ Posteriormente, se analizaron los pacientes con cáncer activo (definido como nuevo diagnóstico tras la aleatorización o recurrencia de cáncer) y se siguieron durante una mediana de 2,8 años, monitorizando eventos. La tasa de eventos hemorrágicos mayores en el grupo con cáncer fue de 7,4% anual, algo mayor a la observada en nuestra muestra (5% anual). En pacientes sin cáncer, reportaron una tasa de eventos hemorrágicos mayores del 2,5% por año, inferior a la de los pacientes con cáncer, e inferior a la de nuestro estudio (4%). En este subanálisis del ENGAGE-AF-TIMI 48, la tasa de ictus y embolismo sistémico fue similar en pacientes con y sin cáncer, e inferior a la de nuestro estudio (2% al año en el grupo de pacientes con cáncer y 1,8% al año en el grupo sin cáncer (HR 1,08; IC 95% [0,83-1,42], p=0,55).

En el análisis del subgrupo con cáncer de los ensayos ROCKET-AF³⁷ y el RE-LY³⁵, también el riesgo de sangrado en pacientes oncológicos fue de dos a seis veces mayor que en pacientes sin cáncer. Esto podría explicarse (al menos en parte) por la alta prevalencia de pacientes con cáncer colorrectal en estos estudios dentro del subgrupo de pacientes con cáncer.

En la misma línea, el artículo de Zhang et al⁴⁹ reportó una mayor tendencia al sangrado intracraneal en los pacientes con cáncer y FA. En el estudio de Shah et al.⁵⁰, en el que se incluyeron 16000 pacientes con FA y cáncer, el riesgo de sangrado mayor fue significativamente menor en pacientes en tratamiento con apixaban que en los tratados con AVK, rivaroxabán o dabigatran.

En cuanto a la mortalidad y su causa, nuestros datos van en la línea de un estudio de Ning Y et al.¹³ en el que se incluyeron 1807 pacientes oncológicos. En este estudio, la causa de la muerte fue el cáncer en un 51%, pero hasta en un 33% fue la enfermedad cardiovascular. En nuestro estudio, un 34% de la mortalidad en el grupo de pacientes con cáncer de mama estaba relacionada con eventos embólicos o de sangrado atribuibles a la FA o al tratamiento antitrombótico, respectivamente. Esto refleja la importancia de la enfermedad cardiovascular en los pacientes oncológicos. Es esencial realizar un manejo óptimo de ambas patologías, especialmente de los riesgos embólico y hemorrágico si se trata de pacientes con FA.

IV. Incidencia de eventos comparando AVK con ACOD en pacientes con cáncer

En nuestro estudio, los pacientes con cáncer tratados con ACOD no mostraron diferencias frente a los pacientes con cáncer tratados con AVK

en cuanto a la incidencia de ictus o embolismo sistémico, en un modelo ajustado por CHA2DS2VASc. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a eventos hemorrágicos en los pacientes con cáncer tratados con ACOD frente a los tratados con AVK, en un modelo ajustado por HASBLED basal. La presencia de enfermedad metastásica o el uso de quimioterapia activa fueron analizados como posibles factores modificadores, pero ninguno de ellos mostró cambios relevantes en el resultado de la comparación. El sangrado gastrointestinal fue la principal fuente de eventos hemorrágicos en ambos grupos, pero dado el bajo número de eventos (87 eventos hemorrágicos mayores en ambos grupos), la naturaleza del estudio (no aleatorizado) y los diferentes tiempos de seguimiento, no se realizaron análisis de diferentes fuentes de sangrado.

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos específicos comparando los ACOD frente a los AVK en pacientes con cáncer y FA, y la evidencia clínica se apoya en estudios observacionales.

Dos estudios han analizado el uso de ACOD en pacientes con cáncer y FA, sin realizar comparaciones con otros anticoagulantes. El primero de ellos, del grupo de Vedovati et al⁵¹, exploró el riesgo embólico y de sangrado en esta población. Se incluyeron 1999 pacientes sin cáncer y 289 con cáncer (activo o como antecedente), y la FA no valvular se trató con cualquier ACOD decidido por su médico. Los eventos tromboembólicos y el sangrado mayor fueron más frecuentes en los

pacientes con cáncer (2,1% Vs 0,8% pacientes-año, HR 2,58 y 6,6% Vs 3% pacientes-año, HR 2,02, respectivamente). El riesgo tromboembólico fue más alto en pacientes con cáncer activo, y la mayor incidencia de sangrado mayor fue en su mayoría por hemorragia gastrointestinal.

El segundo trabajo⁴⁷, investigó la seguridad y eficacia de rivaroxaban en pacientes con cáncer y FA. Se incluyeron un total de 163 pacientes. La incidencia acumulada de ictus isquémico a un año fue de 1,4%, y de sangrado mayor 1,2%. Los autores concluyeron que la eficacia y seguridad de rivaroxaban en pacientes con cáncer activo y FA fueron similares a la reportada en la población general del ensayo ROCKET AF.³⁷ En el subanálisis del estudio ARISTOTLE⁴⁸, la seguridad y eficacia de apixaban frente a warfarina fue similar en pacientes con y sin cáncer. Apixaban se asoció con un mayor beneficio para el combinado de ictus/embolismo sistémico, infarto de miocardio y muerte en pacientes con cáncer activo (HR 0,30; 95% IC [0,11–0,83]) frente a lo que se reportaba en el ensayo clínico original ARISTOTLE (HR 0,86; 95% IC [0,78-0,95]). (que en su mayoría eran pacientes sin cáncer conocido)³⁶. No obstante, la posibilidad de realizar comparaciones con nuestro estudio es relativa, ya que sólo un 16% de la muestra correspondía a cáncer de mama, y no se disponía de información adicional sobre el estadio del cáncer o el tratamiento aplicado.

En el subanálisis del ENGAGE-AF-TIMI 48⁴⁴ no se observaron diferencias en cuanto a la eficacia de edoxaban frente a warfarina en los pacientes con y sin cáncer en términos de ictus o embolismo sistémico (HR 0,8; 95% CI [0,6–1,2]), con una tasa similar de sangrado mayor y muerte.

En el estudio de Shah et al. ⁵⁰, se observó que el riesgo de sangrado mayor fue significativamente menor en pacientes en tratamiento con apixaban que con AVK, rivaroxaban o dabigatran. Con los datos disponibles, la falta de evidencia directa para el uso de ACOD en pacientes con cáncer implica que su uso debería individualizarse en cada paciente. Las fluctuaciones en la función hepática y renal de los pacientes oncológicos podrían afectar a los niveles de estos fármacos, y requerir ajustes de dosis.

La glicoproteína P es un factor importante para la eliminación de los ACOD, y su función podría afectarse por tratamientos quimioterápicos. Así, cuando se considere el uso de ACOD en pacientes en tratamiento quimioterápico activo, las propiedades farmacocinéticas del mismo deberían tenerse en cuenta.

V. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de nuestro estudio comienzan por su naturaleza observacional, con los inherentes factores de confusión, sesgo de selección, errores de clasificación a la exposición y al pronóstico, y posibles factores de confusión no evaluados, como la fragilidad. El grupo de pacientes con FA sin cáncer se seleccionó en su mayoría de las consultas de Cardiología, y es probable que en ellos el uso de ACOD

fuese mayor. Dado el diseño del estudio, aquellas pacientes con cáncer en estadios más avanzados y menor supervivencia tienen inherentemente una menor representación. Se aplicaron los métodos estadísticos apropiados para la efectividad comparativa, ajustando por las variables de confusión. Otro aspecto es el menor seguimiento del subgrupo tratado con ACOD, lo cual se explica por su aprobación reciente en comparación con los AVK. A pesar de las limitaciones, este estudio presenta varios puntos de interés que merece la pena señalar. Aunque se trata de un estudio observacional, el presente trabajo demuestra un manejo diferencial en cuanto a las estrategias antitrombóticas y los eventos clínicos en el seguimiento en pacientes con cáncer, en comparación directa con pacientes contemporáneos sin cáncer. A la luz de nuestro estudio, es frecuente la privación de tratamiento anticoagulante (a pesar de estar indicado) especialmente en el grupo de pacientes con cáncer no justificado.

En resumen, los estudios de referencia en FA que mostraron no inferioridad de los ACOD comparados con AVK no incluyeron específicamente pacientes con cáncer. Por ello, hasta la fecha los clínicos deben confiar en los estudios observacionales como el presente, en espera de que se realicen ensayos clínicos aleatorizados en pacientes oncológicos con FA.

Nuestros datos sugieren que en pacientes con cáncer de mama que tienen indicación para la anticoagulación, los ACOD podrían constituir una opción razonable como alternativa a los AVK o las heparinas de bajo peso

molecular. Sus propiedades farmacocinéticas podrían ofrecer un mejor perfil en determinadas situaciones.

7. CONCLUSIONES

1. Las pacientes con cáncer de mama y fibrilación auricular mostraron una incidencia de ictus y embolismo sistémico superior al de una muestra similar de mujeres con fibrilación auricular sin cáncer.
2. Las pacientes con cáncer de mama y fibrilación auricular mostraron un riesgo de eventos hemorrágicos mayores similar al de una muestra de mujeres con fibrilación auricular sin cáncer.
3. En las pacientes con cáncer se observó una infrautilización de los fármacos anticoagulantes de acción directa como profilaxis tromboembólica en fibrilación auricular.
4. Los anticoagulantes de acción directa parecen ser eficaces en población con cáncer de mama, en términos de prevención de ictus/embolismo sistémico.
5. En el grupo de pacientes con cáncer, no se observaron diferencias en cuanto eventos tromboembólicos, entre las pacientes tratadas con antagonistas de la vitamina K frente a las tratadas con anticoagulantes de acción directa.
6. En el grupo de pacientes con cáncer, no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de eventos hemorrágicos mayores, entre las pacientes tratadas con antagonistas de la vitamina K frente a las tratadas con anticoagulantes de acción directa.
7. Los anticoagulantes de acción directa son seguros en población con cáncer de mama, en términos de tasas de eventos hemorrágicos.

8. Se realizaron cambios en el tratamiento antitrombótico durante el seguimiento, siendo el cambio más frecuente de antagonistas de la vitamina K a anticoagulantes de acción directa, en ambos grupos.
9. La mortalidad global fue superior en las pacientes con cáncer de mama, así como la mortalidad relacionada con eventos embólicos y hemorrágicos.
10. Los scores de riesgo CHA2DS2VASc, HASBLED, ATRIA y HEMORR2HAGES funcionaron en la predicción de eventos embólicos y hemorrágicos en ambos grupos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385
2. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):806-817. doi:10.1016/S0140-6736(16)31257-0
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
4. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;6736(14):1-9. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B VP. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
6. Apostolakis S, Sullivan R, Olshansky B, Lip G. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest.* 2013;144(5):1555-1563. doi:10.1378/chest.13-0054
7. Hu YF, Liu CJ, Chang PMH, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol.* 2013;165(2):355-357. doi:10.1016/j.ijcard.2012.08.036
8. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide for postoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2010;37(4):787-791. doi:10.1016/j.ejcts.2009.09.043
9. O'Neal, WesleKirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., ... Zeppenfeld, K. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38) 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210> y T, Lakoski SG, Qureshi W, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., ... Zeppenfeld, K. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed i. *Am J Cardiol.* 2015;115(8):1090-1094. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.540
10. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):389-

396. doi:10.1001/jamacardio.2016.0280

11. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: Atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-953. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.026
12. Lancellotti P, Zamorano JL GM. *Anticancer Treatments and Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Interventions*. Elsevier Inc; 2016.
13. Yi Ning, Qin Shen, Kirsten Herrick, Ross Mikkelsen, Mitchell Anscher RH and KL. Cause of death in cancer survivors. Cancer Research. 2012. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Cancer Res*. 2012;72. doi:doi:1538-7445.AM2012-LB-339
14. Cancer stat facts: female breast cancer. National Cancer Institute Web site, [https:// seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html).
15. Souza MD, Smedegaard L, Madelaire C, Nielsen D, Torp-pedersen C. Incidence of atrial fibrillation in conjunction with breast cancer. *Heart Rhythm*. 2018;16(3):343-348. doi:10.1016/j.hrthm.2018.10.017
16. Yancik R, Wesley MN, Ries LAG, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older. *JAMA*. 2001;285(7):885-892.
17. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Vatten LJ. Body mass index , abdominal fatness , fat mass and the risk of atrial fibrillation : a systematic review and dose – response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:181-192. doi:10.1007/s10654-017-0232-4
18. Chan D, Bandera E V, Greenwood DC, Norat T. Circulating C-reactive protein and breast cancer risk – systematic literature review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:1439–1449. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0324
19. Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary. *Circulation*. 2017;135:1388-1396. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434
20. Darby S, Ewertz D, McGale P, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998. doi:10.1056/NEJMoa1209825
21. Kannel WB, Abbott RD, Ph D, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation : The Framingham Study. *Am Hear J*. 1983;106:389–396.
22. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial Fibrillation in Heart Failure : Epidemiology , Pathophysiology , and Rationale for Therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2D–8D. doi:10.1016/S0002-9149(02)03373-8
23. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective Surveillance and Management of Cardiac Toxicity and Health in Breast

- Cancer Survivors. *Cancer*. 2012;118:2270–2276. doi:10.1002/cncr.27462
24. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
 25. Pardo Sanz A, Zamorano J. Specific risk of atrial fibrillation and stroke in oncology patients. *Eur Heart J*. 2019;14(1):65-67. doi:10.1093/eurheartj/ehw385
 26. Rogers LR. Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Semin Neurol*. 2010;3:311-319. doi:10.1055/s-0030-1255224
 27. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V AR, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T MD, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A ST. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
 28. Singer D, Chang Y, Borowsky L, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Hear Assoc*. 2013:1-10. doi:10.1161/JAHA.113.000250
 29. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
 30. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES , ATRIA , and HAS-BLED Bleeding Risk – Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation The AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atr. *JACC*. 2012;60(9):861-867. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.019
 31. Melloni C, Shrader P, Carver J, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer : the ORBIT. *Eur Hear Journal-Quality Careand Clin Outcomes*. 2017:192-197. doi:10.1093/ehjqcco/qcx004
 32. Rose AJ, Sharman JP, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Effectiveness of warfarin among patients with cancer. *J Gen Intern Med*. 2007;22(7):997-1002. doi:10.1007/s11606-007-0228-y
 33. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D´Angelo A, Pengo V, Moia V CS. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost*. 2000;84:805-810.
 34. Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of

- tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2003;1(9):1972-1976. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00341.x
35. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A PJ, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J DR, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD WL, RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa1514204
 36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J WL, Investigators. AC and. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1214609
 37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA CRRAL. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
 38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL W, AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y BJ, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M AEE, Investigators. A-T 48. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
 39. Kim K, Lee J-H. Risk Factors and Biomarkers of Ischemic Stroke in Cancer Patients. *J Stroke.* 2014;16(2):91. doi:10.5853/jos.2014.16.2.91
 40. Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: A multicenter study in Korea. *Stroke.* 2010;41(4):798-801. doi:10.1161/STROKEAHA.109.571356
 41. Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2010;68(2):213-219. doi:10.1002/ana.2205
 42. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692-694.
 43. De Caterina R, Ammentorp B, Darius H, et al. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. *Heart.* 2014;100(20):1625-1635. doi:10.1136/heartjnl-2014-305486
 44. Fanola C, Ruff C, Murphy S, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients With Atrial Fibrillation and Active Malignancy: an Analysis of Engage Af – Timi 48 Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.*

2017;69(11):325. doi:10.1016/S0735-1097(17)33714-2

45. Pardo Sanz A, Zamorano JL. AF in Cancer Patients : A Different Need for Anticoagulation ? *Eur Cardiol.* 2019;14(1):65-67.
46. Wesley T. O'Neal, MD, MPH, a J'Neka S. Claxton, MPH, b Pratik B. Sandesara, MD, a Richard F. MacLehose, PHD C, Lin Y. Chen, MD, MS, d Lindsay G.S. Bengtson, PHD, e Alanna M. Chamberlain, PHD, f Faye L. Norby, MS, MPH C, Pamela L. Lutsey, PHD, c Alvaro Alonso, MD Phd. Provider Specialty, Anticoagulation, and Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1913-1922. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.077
47. Laube E, Yu A, Gupta D, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Active Cancer. *Am J Cardiol.* 2017;120(2):213-217. doi:10.1016/S2214-109X(16)30265-0.Cost-effectiveness
48. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1440-1448.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.026
49. Zhang YY, Chan DKY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(6):378-383. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00709.x
50. Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv.* 2018;2(3):200-209. doi:10.1182/bloodadvances.2017010694
51. Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P, et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with DOACS : A prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2018;268:152-157. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.138

9. ANEXOS

I. Artículos científicos publicados en el contexto del proyecto de investigación

Artículo 1

Cartas científicas / Rev Esp Cardiol. 2019;72(7):582-596

589

Estado actual de la anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular y cáncer de mama



Current Status of Antithrombotic Therapy in Patients With Breast Cancer and Atrial Fibrillation

Sr. Editor:

La cardiopatía relacionada con el cáncer y sus tratamientos supone una preocupación creciente para el cardiólogo clínico¹. La guía europea de fibrilación auricular (FA) no recomienda un tratamiento diferencial para los pacientes oncológicos, y se aplican los mismos criterios de anticoagulación que para la población general². El riesgo embólico-hemorrágico puede verse modificado por la presencia de cáncer, y las escalas de riesgo CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED no se han validado específicamente en población oncológica.

La evidencia acerca de la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en población oncológica con FA es escasa. Los estudios pivotaes de los ACOD excluyeron a los pacientes con corta supervivencia estimada o trombocitopenia < 100.000/ μ l. Por lo tanto, no se dispone de datos específicos de seguridad y eficacia de los ACOD en pacientes con FA y cáncer.

El cáncer de mama (CaM) es muy prevalente, y es habitual el uso de quimioterápicos que se asocian con mayor incidencia de FA. Su gran supervivencia habitual permite un seguimiento largo.

Nuestro objetivo principal es evaluar si existen diferencias en la aparición de eventos isquémicos y hemorrágicos en las pacientes con CaM y FA no valvular, en función del perfil de riesgo y la estrategia antitrombótica. Otros objetivos son describir nuestra muestra y calcular las puntuaciones de riesgo para evaluar su validez para predecir eventos.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo multicéntrico en 9 hospitales terciarios nacionales en pacientes con diagnósticos concomitantes de FA no valvular y CaM entre enero de 2011 y enero de 2018. Se incluyó a las pacientes consecutivas con CaM y FA de consultas de oncología y cardiología (independientemente del estadio del cáncer). El criterio de exclusión fue FA valvular y/o prótesis mecánicas. Esta muestra se comparó con una cohorte de mujeres con FA sin cáncer que acudieron consecutivamente a consultas de cardiología. Se incluyó a 465 mujeres: 312 con FA y CaM (cohorte con cáncer) y 153 con FA sin cáncer (cohorte sin cáncer). Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron mediante la prueba de la χ^2 o la de t de Student para variables categóricas o continuas de distribución paramétrica respectiva-

mente. Se realizó un análisis de supervivencia mediante regresión de Cox para determinar la capacidad predictiva de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en esta población. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para comparar el tiempo hasta un evento isquémico o hemorrágico entre pacientes oncológicas y no oncológicas (figura). Se analizaron las *hazard ratio* (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 22.

Se recogieron los datos clínicos y se calcularon las puntuaciones de riesgo en ambos grupos. Los eventos embólicos incluyeron ictus y tromboembolia. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragia intracraneal o gastrointestinal, epistaxis y anemia.

Las características basales se recogen en la tabla. El 97,4% de las pacientes tenían indicación de anticoagulación², pese a lo cual el 15,5% del grupo con cáncer y el 11,3% del grupo de control no la recibían ($p = 0,005$). El uso de ACOD fue menor en el grupo de CaM (el 16 frente al 25,3%; $p = 0,004$). En el 26,2% de la muestra se realizó algún cambio de tratamiento antitrombótico en el seguimiento (de antagonista de la vitamina K a ACOD, el 15,1%).

La presencia de CaM no supuso un incremento en eventos embólicos o hemorrágicos. Un 11% del grupo con cáncer sufrió algún evento embólico, frente al 13,2% del grupo sin cáncer (*log-rank test*, 0,71; $p = 0,72$). El 15,9% del grupo con CaM sufrió algún evento hemorrágico, frente al 18,2% del grupo sin cáncer (*log-rank test*, 0,73; $p = 0,74$).

No se observaron diferencias entre ambos grupos en el poder predictivo de las puntuaciones de riesgo. La escala CHA₂DS₂-VASc fue útil para predecir eventos embólicos (HR = 1,4; IC95%, 1,2-1,6, $p < 0,001$). La capacidad discriminativa medida mediante área bajo la curva fue superior en el grupo con cáncer (0,69) que en el de control (0,53), con valores del estadístico C de 0,67 y 0,56 respectivamente. La HAS-BLED fue útil para predecir eventos hemorrágicos en ambos grupos por igual (HR = 1,5; IC95%, 1,3-1,8; $p < 0,001$). El área bajo la curva en los grupos con (0,67) y sin cáncer (0,64) fueron similares, mientras que el valor del estadístico C fue superior en el grupo sin cáncer (0,60 y 0,75 respectivamente). Estos resultados son congruentes con los de estudios similares³.

En el análisis por subgrupos de los estudios ROCKET⁴ y RELY⁵, el riesgo de hemorragia de los pacientes oncológicos fue 2-6 veces superior. El CaM no confiere una especial tendencia a la hemorragia, y en estos estudios los pocos pacientes con cáncer incluían otros con mayor riesgo de hemorragia (cáncer colorrectal).

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, ya que es observacional, con datos de registros hospitalarios. Las pacientes con

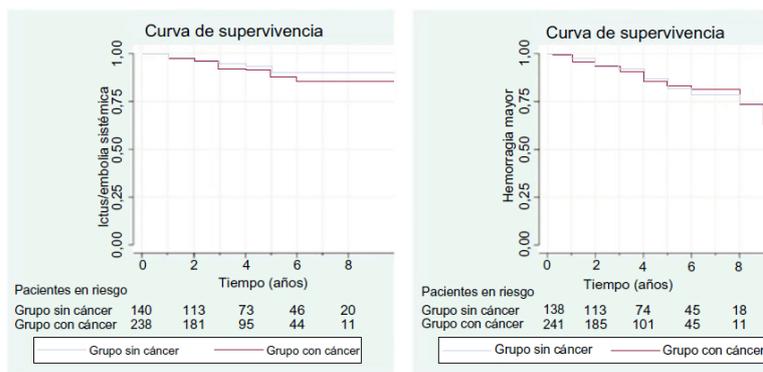


Figura. Curvas de Kaplan-Meier para eventos embólicos y hemorrágicos.

Tabla

Características basales de la muestra

	Grupo con CaM	Grupo sin cáncer	p
Edad al inicio (años)	74,17 ± 14,49	73,20 ± 13,46	0,48
Tiempo de seguimiento (años)	2,98 ± 2,56	4,58 ± 3,51	< 0,001
FA paroxística/persistente	46,5	47,7	0,80
FA permanente	53,5	52,3	0,80
Hipertensión	89,4	84,3	0,11
Diabetes mellitus	31,1	33,3	0,67
Tabaquismo activo	1,9	3,3	0,52
Exfumador	4,5	5,9	0,52
Antecedente de infarto de miocardio	6,1	20,3	< 0,001
Antecedente de insuficiencia cardíaca	47,8	49	0,79
Antecedente de ictus	14,1	12,4	0,61
Antecedente de hemorragia	10,3	12,4	0,48
Antecedente de tromboembolia pulmonar	4,5	1,3	0,77
Antecedente de enfermedad vascular	4,8	11,1	0,01
Función hepática alterada	11,9	2	< 0,001
Función renal alterada	22,1	20,3	0,69
INR lábil	45,3	44,6	0,91
CHA ₂ DS ₂ -VASC	4,48 ± 1,45	4,46 ± 1,54	0,86
HAS-BLED	2,29 ± 1,21	2,32 ± 1,29	0,79
ATRIA	7,24 ± 2,41	7,48 ± 2,72	0,29
SAMETT2R2	2,21 ± 0,47	2,27 ± 0,60	0,19
HEMORR2HAGES	2,70 ± 1,33	1,83 ± 1,37	< 0,001
CaM metastásico	29,2		
Tratamiento quimioterápico activo	15,38		
Hormonoterapia	66,9		
Uso de antraciclina	21,8		
Uso de taxanos	21,0		
Uso de antiHER-2	12,2		
Antecedente de radioterapia	53,5		

CaM: cáncer de mama; FA: fibrilación auricular.

Los valores expresan porcentaje o media ± desviación estándar.

cáncer más avanzado tienen menos representación. El grupo de pacientes con FA sin cáncer se seleccionó de consultas de cardiología (probable sesgo de selección).

Como conclusiones, la presencia de CaM no implica una mayor incidencia de eventos embólicos o hemorrágicos en pacientes con FA. El antecedente de CaM implica un peor tratamiento antitrombótico para las pacientes con FA: menor uso de ACOD y mayor porcentaje de pacientes no anticoaguladas pese a tener indicación. Las puntuaciones de riesgo CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED predicen eventos embólicos y hemorrágicos (respectivamente) en pacientes con CaM y FA, sin diferencias con la población general en su poder predictivo. Estas pacientes deberían seguir las guías clínicas de la población general en cuanto a anticoagulación.

Ana Pardo Sanz^{a,*}, Luis Miguel Rincón Díaz^a,
Alejandra Sofía Tamayo^b, Gregorio de Lara Delgado^c,
Helena Contreras^d y José Luis Zamorano Gómez^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^cServicio de Cardiología, Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: anapardosanz0@gmail.com (A. Pardo Sanz).

On-line el 20 de julio de 2018

FINANCIACIÓN

Beca no condicionada de Abbott.

BIBLIOGRAFÍA

- Martín-García A, Mitroi C, García Sanz R, Santaballa Bertrán A, Arenas M, López-Fernández T. Status of Cardio-Oncology in Spain: A National Multidisciplinary Survey. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:84-86.

2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-1678.
3. Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Usefulness of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores for stroke prediction in patients with cancer and atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120:2182-2186.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.06.008>
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.



Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Current status of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation



Ana Pardo Sanz ^a, Luis M. Rincón ^{b,*}, Paula Guedes Ramallo ^c, Laia Carla Belarte Tornero ^d, Gregorio de Lara Delgado ^e, Alejandra Tamayo Obregon ^c, Alejandro Cruz-Utrilla ^f, Helena Contreras Mármol ^g, Andrea Martínez-Cámara ^g, Sergio Huertas Nieto ^h, Juan José Portero-Portaz ⁱ, Luisa Salido Tahoces ^b, José Luis Zamorano Gómez ^j, on behalf of the Antithrombotic Management of patients with Breast cancer and Atrial Fibrillation multicenter registry (AMBER-AF) investigators

^a Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^b Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal, and CIBERCV, Ctra Colmenar km 9, 28034, Madrid, Spain

^c Hospital General de Alicante and University of Elche, Alicante, Spain

^d Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^e Hospital de Alicante, Spain

^f Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

^g Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain

^h Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

ⁱ Hospital Universitario de Albacete, Spain

^j Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Zarzuela, Universidad de Alcalá, and CIBERCV, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 February 2019

Received in revised form

20 May 2019

Accepted 27 May 2019

Available online 28 May 2019

Keywords:

Atrial fibrillation

Cardio-oncology

Antithrombotic therapy

Ischemic risk

Bleeding risk

ABSTRACT

Objective: Balance between embolic and bleeding risk is challenging among patients with cancer. There is a lack of specific recommendations for the use of antithrombotic therapy in oncologic patients with atrial fibrillation (AF). We compared the embolic and bleeding risk, the preventive management and the incidence of events between patients with and without cancer. We further evaluated the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists (VKAs) within patients with cancer.

Methods and results: The AMBER-AF registry is an observational multicentre study that analysed patients with non-valvular AF treated in Oncology and Cardiology Departments in Spain. 1,237 female patients with AF were enrolled: 637 with breast cancer and 599 without cancer. Mean follow-up was 3.1 years. Both groups were similar in age, embolic risk and bleeding risk. Lack of guidelines-recommended therapies was more frequent among patients with cancer. Compared with patients without cancer, adjusted rates of stroke (hazard ratio [95% confidence interval]) in cancer patients were higher (1.56 [1.04–2.35]), whereas bleeding rates remained similar (1.25 [0.95–1.64]). Within the group of patients with cancer, the use of DOACs vs VKAs did not entail differences in the adjusted rates of stroke (0.91 [0.42–1.99]) or severe bleedings (1.53 [0.93–2.53]).

Conclusions: Antithrombotic management of AF frequently differs in patients with breast cancer. While breast cancer is associated with a higher risk of incident stroke, bleeding events remained similar. Patients with cancer treated with DOACs experienced similar rates of stroke and bleeding as those with VKAs.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

What is already known about this subject?

Prevalence of atrial fibrillation among patients with cancer is

* Corresponding author. Department of Cardiology Hospital Universitario Ramón y Cajal Carretera de Colmenar, Km 9 28034, Madrid.

E-mail address: lmrincon@secardiologia.es (L.M. Rincón).

<https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.05.017>

0960-9776/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

high and antithrombotic management is usually required for stroke prevention. While cancer causes a prothrombotic state that facilitates embolic events bleeding risk remains an issue due to cancer itself and cancer therapies. International guidelines do not include specific recommendations for antithrombotic management, mainly because of paucity of information in comparison with general population.

What does this study add?

- Antithrombotic management of patients with atrial fibrillation differs from patients without cancer. They are often precluded from anticoagulation therapy regardless of stroke risk.
- Ischemic stroke rates were found to be higher among patients with cancer, while incident major bleeding risk did not differ compared with patients without cancer.
- Direct oral anticoagulants presented similar rates of stroke/systemic embolism and bleeding events as vitamin K antagonists among patients with breast cancer and atrial fibrillation.

How might this impact on clinical practice?

Clinicians should avoid underuse of anticoagulants when clinically indicated guided by current ischemic risk scores, with greater concern about stroke prevention. An effort should be made to stop the use of suboptimal therapies such as antiplatelet drugs for atrial fibrillation. Direct oral anticoagulants can be a reasonable option for anticoagulation among patients with atrial fibrillation and breast cancer.

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia, with an estimated prevalence of approximately 3% in adults that increases with age [1]. AF is a common cause of stroke, hospitalization and death, whereas anticoagulation therapy for the prevention of stroke can trigger bleeding events.

Cancer is one of the chronic pathologies whose survival is increasing in recent decades, and it is associated with a higher prevalence of AF. The onset of AF may be related to comorbidities, direct tumour effects, left ventricular dysfunction, surgical procedures or cardiotoxicity induced by cancer therapies [2].

Cancer causes a prothrombotic state, and it has been associated with a higher predisposition to bleeding. European clinical practice guidelines for the management of AF make no distinctions in patients with concomitant oncological pathology. The same criteria apply as in the general population regarding the use of antithrombotic therapies [3]. The European Society of Cardiology Position Paper on Cancer treatments admits that the embolic-haemorrhagic risk balance can be modified in AF and cancer, but recommendations for the use of anticoagulants remain the same as in non-oncological patients [4]. In addition, cancer itself and cancer therapies may increase the risk of thrombosis or haemorrhage, with an unpredictable anticoagulant response. In these patients, none of the risk prediction scales have been tested. We believe that this group of patients deserves a specific analysis before general recommendations can be applied.

Patients with cancer may experience an erratic control of the international normalised ratio (INR). Therefore, the use of vitamin K antagonists (VKA) may not be the optimal anticoagulant, especially during active chemotherapy. A higher rate of thrombotic events has been described with VKAs, regardless of the indication for anticoagulation [5].

We do not have specific data on the safety and efficacy of DOACs

in patients with AF and cancer. Although this condition did not constitute an absolute contraindication for participation in the pivotal clinical trials that compared DOACs vs VKA for the prevention of stroke and systemic embolism, patients with a short life expectancy were excluded, and the reduced number of patients was insufficient to obtain solid conclusions [6–9].

Breast cancer is one of the most prevalent cancers, and these patients frequently require chronic antitumor treatments. Their high overall survival allows a prolonged clinical follow-up, facilitating the study of embolic and haemorrhagic events that may not be *a priori* attributable to a direct effect of the tumour. The main purpose of our study was 1) to determine the clinical characteristics and risk profile of patients with AF and breast cancer, as compared with patients without malignancies; 2) to assess the general antithrombotic strategies in patients with breast cancer and if they differ from the ones used in patients without cancer and 3) to describe the incidence of ischemic and bleeding events in both populations.

2. Methods

2.1. Study design

The AMBER-AF registry (Antithrombotic Management of patients with Breast cancer and Atrial Fibrillation multicentre registry) was designed as an ambispective observational study with a retrospective review of consecutive patients with non-valvular AF and prospective follow-up.

Female patients attended either in Oncology and Cardiology Departments between January 2011 and January 2018 in 9 tertiary hospitals were studied. Inclusion criteria were age >18 years old and history of AF. For comparison purposes two cohorts were established: the cancer cohort was constituted by consecutive patients with clinical history of breast cancer and atrial fibrillation seen at Oncology Departments, whereas the no-cancer cohort was formed with contemporary patients with AF without malignancy history at enrolment evaluated at Cardiology Departments in the same hospitals. The number of participating patients per centre was decided according to the size of each hospital and the centres were encouraged to include an equal proportion of patients with and without cancer. No explicit exclusion criteria were defined other than valvular AF or mechanic cardiac prostheses to avoid selection bias.

All data were captured using a dedicated electronic case report form. Clinical and therapeutic data were collected. The risk of thromboembolic and bleeding events was assessed by calculating the CHA₂DS₂-VASc and the HAS-BLED scores. Cancer stage, ongoing chemotherapy treatment and type, and prior use of anthracyclines, taxanes, targeted therapy or radiotherapy was noted. Information related to adjuvant endocrine agents (hormonal therapy) was collected, including use of the selective estrogen receptor modulator tamoxifen, aromatase inhibitors or ovarian suppression. Clinical follow-up was performed in both cohorts monitoring the incidence of embolic and bleeding events, and it continued for as long as available regardless of subsequent clinical events. Switches between antithrombotic therapies were collected. A labile INR was considered if time within therapeutic range was below 60%, according to the definition proposed by Pisters et al. [10].

2.2. Outcomes

Our primary endpoints were ischemic stroke/systemic embolism, and major bleeding events. Ischemic stroke was considered in the case of an abrupt onset of a focal neurological deficit non-attributable to an identifiable nonvascular cause and excluding

intracranial bleeding. The definition of major bleeding events was consistent with the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria [11]. Systemic embolic event consisted on an abrupt episode of arterial occlusion with clinical or radiologic documentation in the absence of prior instrumentation. The primary safety outcome for our study included fatal bleeding, bleeding into a critical organ (intracranial, intraspinal, pericardial, retroperitoneal or intramuscular with compartment syndrome) or relevant bleeding with a haemoglobin drop ≥ 2 g/dL. The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and it was authorized by the Reference Ethic Committee and the Local Ethic Committees of all participant institutions. Access to the medical records was granted for retrospective analysis and all patients provided written informed consent for the prospective follow-up.

2.3. Statistics analysis

Variables are presented as number (percentage) or mean \pm SD, as appropriate. Event rates per 100 patient-years are presented as proportions of patients per year. Baseline characteristics between the cancer and no-cancer cohorts were compared with the Chi-square test for discrete variables and the Student *t*-test for continuous variables provided that populations were normally distributed. Hazard ratios (HRs) between the occurrence of events during follow-up were calculated for each group with the use of Cox proportional-hazards models. The following adjustment factors were included in the model: for the analysis of ischemic events CHA₂DS₂-VASc score and use of anticoagulation, whereas for the analysis of bleeding events HAS-BLED score and use of anticoagulation were considered. Kaplan-Meier curves for both ischemic and bleeding events in both populations are provided. Observations with missing data were excluded from the analysis (<1% from total). Analysis were conducted using SPSS software V.22.0 and R V.3.5.1, with a two-tailed significance value of 0.05.

3. Results

3.1. Patient characteristics

A total of 1,237 consecutive patients were enrolled, 637 in the cancer cohort and 599 in the no-cancer cohort from the Oncology and Cardiology Departments respectively. While mean age was similar between patients with cancer and no-cancer (75.4 ± 9.6 vs 75.1 ± 10.1 years), available follow up in years was shorter for patients with cancer (2.8 ± 2.4 vs 3.4 ± 2.7 , $p < 0.001$).

The main demographic and clinical characteristics of the two groups are shown in Table 1. Patients included in the cancer group, compared with those without cancer, had less frequently a previous myocardial infarction (10% vs 18%), reflecting the cardiology setting for selection of the latter. The prevalence of other comorbidities, risk factors and type of AF presentation was similar between groups.

Overall, stroke risk was high (CHA₂DS₂-VASc score of 4.4 ± 1.4). Only 18 patients (2.8%) in the cancer group and 9 patients (1.5%) in the no-cancer group had CHA₂DS₂-VASc score 1. According to the ESC guidelines, the remaining 97.2% and 98.5%, respectively, had class IA indication for the use of anticoagulation based on a CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 .

Baseline bleeding risk, as assessed by HAS-BLED, did not show significant differences between groups (2.2 ± 1.3 vs 2.3 ± 1.3 , for cancer and no-cancer respectively). The prevalence of patients considered to be of high bleeding risk, defined as HAS-BLED score ≥ 3 was similar (35% vs 38%). No significant differences were detected in labile INR (32% vs 37%). However, the proportion of patients with abnormal liver function was higher among those with

cancer (9% vs 4%).

The specific characteristics of the cancer group are also shown in Table 1. The proportion of the patients with metastatic disease at baseline was 22%, and 56 patients (8.8%) were diagnosed during follow-up. 55% of the sample had received radiotherapy in the past or at the initial period of observation. A 14% of the sample were receiving active chemotherapy at the time of inclusion, while 31% had received chemotherapy at any time at the end of follow-up.

3.2. Antithrombotic strategies

At baseline, anticoagulation therapy was prescribed in 85% of patients with cancer and 86% of those without (Fig. 1). The majority of patients received VKAs (65% vs 66%, respectively), while DOACs remained as a secondary option. Remarkably, almost 9% of patients in both groups were receiving an antiplatelet therapy regimen. An almost twofold higher percentage of patients with cancer were prescribed low molecular weight heparins (5.0% vs 2.8%) or had no antithrombotic treatment (6.4% vs 3.3%).

Throughout the duration of the study, 75.3% of the patients continued with the same antithrombotic treatment, while the remaining underwent at least one treatment switch. Substitution of AVK for DOAC was the most common switch in both populations (Fig. 1).

At the end of follow-up, anticoagulation use remained stable within patients with cancer, while a mild increase was noted in patients without cancer (85% vs 90%, respectively). VKAs remained as the first option in both groups (52.6% vs 51.4%). An almost twofold increase in the use of DOACs was demonstrated in both groups, from 15.4% at baseline to 26.7% at the end of follow-up for patients with cancer and from 18.7% to 35.7% for patients without cancer. A progressive decrease in the use of antiplatelet drugs, low molecular weight heparins or lack of any preventive treatment was noted for patients without cancer, in contrast with those with cancer that remained stable.

3.3. Incidence of major outcomes

Patients with cancer had higher incidence stroke or systemic embolism after adjustment for CHA₂DS₂-VASc and anticoagulation use (HR 1.56, 95% CI (1.04–2.35)). During follow-up, 67 patients in the cancer group (10.5%) and 50 patients in the group without cancer (8.3%) suffered an ischemic stroke or a systemic embolism (Log Rank $p = 0.027$).

Cancer was not associated with higher incidence of bleeding events in the Cox model after adjustment for HAS-BLED and use of anticoagulation (HR 1.25, 95% CI (0.95–1.64)). 110 patients with cancer (17.3%) presented bleeding event vs 99 patients (16.5%) without cancer (Log Rank $p = 0.09$). Kaplan Meier curves for embolic and bleeding events are shown in Fig. 2.

Overall mortality was higher among patients with cancer (157 deaths, 24.6%) than in patients without cancer (105 deaths, 17.5%). Of note, embolic or bleeding events that led to death accounted for 34% of mortality in the cancer group (53 deaths) and 25% in the no cancer group (26 deaths).

3.4. Incidence of events between AVK and DOACs in patients with cancer

Incidence of thromboembolic and major bleeding events according to the antithrombotic strategy with VKAs or DOACs was further evaluated in the cohort of 637 patients with cancer. There was no evidence that the incidence of ischemic stroke/systemic embolism differed between patients with cancer treated with AVK and DOAC after CHA₂DS₂-VASc adjustment: HR 0.91 (95% CI,

Table 1
Baseline demographics and patient characteristics.

	Cancer group N = 637	No-cancer group N = 599	p value
Age (years), mean ± SD	75.4 ± 9.6	75.1 ± 10.1	0.605
Follow-up (years), mean ± SD	2.8 ± 2.4	3.4 ± 2.7	0.000
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, mean ± SD	4.4 ± 1.6	4.4 ± 1.5	0.586
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	619 (97.2%)	590 (98.5%)	0.112
HAS-BLED score, mean ± SD	2.2 ± 1.3	2.3 ± 1.3	0.299
HAS-BLED ≥ 3	221 (34.7%)	230 (38.4%)	0.176
Type of AF			0.053
Paroxysmal	317 (49.8%)	331 (55.3%)	
Persistent/permanent	320 (50.2%)	268 (44.7%)	
Atrial hypertension	549 (86.2%)	528 (88.1%)	0.303
Diabetes mellitus	184 (28.9%)	182 (30.4%)	0.564
Previous MI	58 (10.4%)	106 (17.7%)	0.000
Congestive heart failure	254 (39.9%)	248 (41.4%)	0.585
Previous stroke/systemic embolism	99 (15.5%)	92 (15.4%)	0.929
Chronic obstructive pulmonary disease	67 (12.0%)	79 (13.2%)	0.553
Vascular disease	59 (9.3%)	57 (9.5%)	0.879
Previous bleeding*	64 (10.0%)	61 (10.2%)	0.937
Labile INR	188 (32%)	204 (36.6%)	0.101
Anticoagulation therapy (initial)	541 (84.9%)	526 (87.8%)	0.140
Type of antithrombotic therapy (initial)			0.018
VKA	411 (64.5%)	397 (66.3%)	
DOAC	98 (15.4%)	112 (18.7%)	
Low molecular weight heparin	32 (5.0%)	17 (2.8%)	
Antiplatelet	55 (8.6%)	53 (8.8%)	
No treatment	41 (6.4%)	20 (3.3%)	
Anticoagulation therapy (end of FU)	540 (84.8%)	536 (89.5%)	0.014
Type of antithrombotic therapy (end of FU)			0.000
VKA	335 (52.6%)	308 (51.4%)	
DOAC	170 (26.7%)	214 (35.7%)	
Low molecular weight heparin	35 (5.5%)	14 (2.3%)	
Antiplatelet	54 (8.5%)	47 (7.8%)	
No treatment	43 (6.8%)	16 (2.7%)	
Abnormal liver function**	57 (9.0%)	24 (4.0%)	0.000
Metastatic disease		–	NA
– Baseline	140 (22%)		
– End of follow-up	196 (31%)		
Previous/concurrent radiotherapy	353 (55%)	–	NA
Active chemotherapy	87 (14%)	–	NA
Therapy agents used			
Anthracyclines	148 (23%)	–	NA
Endocrine/hormonal therapy		–	NA
– Tamoxifen	83 (13%)	–	NA
– Aromatase inhibitors	369 (58%)	–	NA
Antimicrotubule agents (taxanes)	137 (22%)	–	NA
HER2 inhibitors	76 (12%)	–	NA

Values are expressed as n (%) unless otherwise indicated. SD: standard deviation; AF: atrial fibrillation; MI: myocardial infarction; CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category; HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol; INR: international normalised ratio; FU: follow-up; VKA: vitamin K antagonist; DOAC: direct oral anticoagulant; HER2: human epidermal growth receptor factor 2. * Major bleeding event according to ISTH criteria. ** Chronic hepatic disease (eg. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement.

0.42–1.99).

In addition, no significant differences in the incidence of major bleeding events were found between DOACs and VKA after adjustment for HAS-BLED score: HR 1.53 (95% CI, 0.93–2.53) (Fig. 3). Gastrointestinal bleeding was the main source of haemorrhages in both groups, accounting for 45% of bleedings among patients treated with DOACs and, 37% in patients treated with VKAs.

4. Discussion

4.1. Main findings

In this analysis of individual patients' data from the real-world AMBER-AF registry, we have found that in patients with breast cancer: (1) the choice of antithrombotic therapy differs from patients without cancer, with a higher prevalence anticoagulant underuse; (2) while the risk of developing a stroke or systemic

embolism was largely increased among patients with cancer, no significant differences were noted in major bleeding events; and (3) among our population of patients with cancer, DOACs proved to be as effective as VKA in preventing stroke and systemic embolism, whereas no significant differences were found in the incidence of bleeding events.

4.2. Patient characteristics & antithrombotic strategies

Both embolic and bleeding risk was similar at baseline for both groups. However, management of stroke prophylaxis was different in patients with and without cancer (Fig. 1). Patients with cancer received treatment with DOAC less frequently than those without cancer, and a higher use of low molecular weight heparins was observed in the former. A frequent and possibly inappropriate use of antiplatelet agents for stroke prevention was noted for both groups. We consider this last observation remarkable;

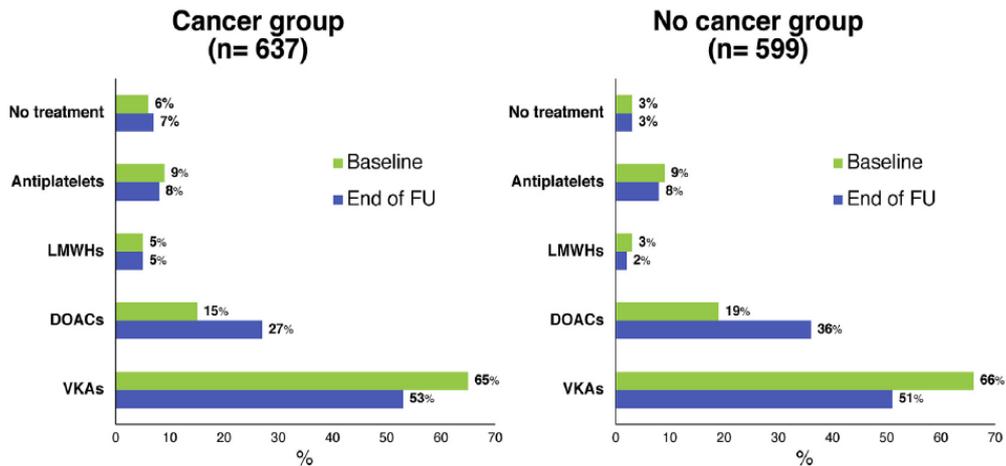


Fig. 1. Prevalence of antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation at baseline and at the end of follow-up by group. VKAs: Vitamin K Antagonists; DOACs: Direct Oral Anticoagulants; LMWHs: low molecular weight heparins; FU: follow up. Total number: cancer group 637; no cancer group 599.

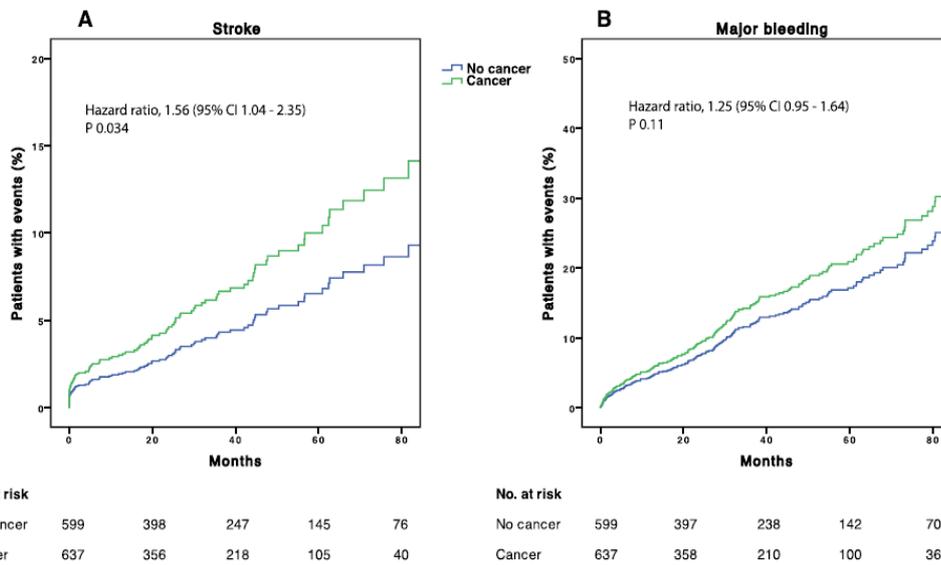


Fig. 2. Primary endpoint. Kaplan-Meier analysis for the incidence of the primary outcomes in patients with cancer vs without cancer: (Panel A) shows ischemic stroke. (Panel B) shows major bleeding, as defined according to the criteria of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Hazard ratio calculated by Cox proportional hazards model adjusted for baseline characteristics: CHA₂DS₂-VASC score and use of anticoagulation for the analysis of stroke; HAS-BLED score and use of anticoagulation for major bleeding. Referent is the no cancer group. Number of patients: cancer group 637; no cancer group 599. CI: confidence interval.

notwithstanding, current registries in AF note similar findings [12].

4.3. Incidence of major outcomes

A significantly higher risk of stroke and systemic embolism was observed during follow-up in patients with cancer (10.5 vs. 8.3%), assessed by both univariate and multivariate Cox analysis adjusted by the use of anticoagulation and CHA₂DS₂-VASC. The relationship between stroke and cancer is complex, with a different pattern of risk factors, stroke-related biomarkers and underlying aetiology compared with non-cancer patients [13,14]. In a sub-analysis of the ROCKET AF study the estimated 1-year cumulative incidence of ischemic stroke in patients with cancer and AF was 1.4%, lower than our data [15]. This could be explained by our older and female-only population. By contrast, in a sub-analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 patients with active malignancy had increased death and major

bleeding but not stroke or systemic embolism [16].

Interestingly, no significant differences were noted in the number of bleeding events for patients with cancer. In the subgroup analysis of the ROCKET [8] and RE-LY [6] studies, the risk of bleeding in cancer patients was two-to-six times higher, probably related to the high proportion of colorectal aetiology among cancer patients.

Ning Y et al. [17] followed 1807 oncological patients and detected that the cause of death in 51% of them was cancer, but up to 33% it was cardiovascular disease. This goes in line with our results (34% of mortality related with embolic or bleeding events attributable to AF or its antithrombotic therapy, respectively) and it shows the importance of cardiovascular disease in oncologic patients. It is essential to adopt an optimal management of both pathologies, being especially relevant the embolic and bleeding risk when talking about AF.

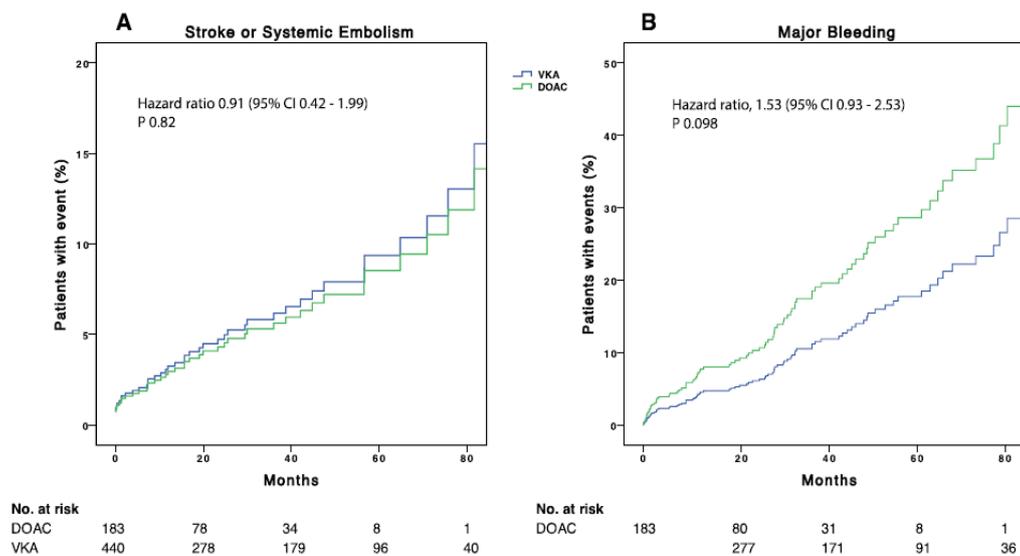


Fig. 3. Key secondary endpoints. Kaplan-Meier analysis for the incidence of stroke or systemic embolism (A) and major bleeding (B) in patients with cancer based on anti-coagulation therapy. Hazard ratio calculated by Cox proportional hazards model adjusted for baseline characteristics between patients receiving DOACs and VKA (CHA₂DS₂-VASC score and use of anticoagulation for the analysis of stroke; HAS-BLED score and use of anticoagulation for major bleeding); referent is VKA. Total number of patient-treatment observations: VKA group 440; DOAC group 183. CI: confidence interval; VKA: vitamin K antagonists; DOAC: direct oral anticoagulants.

4.4. Incidence of events between AVK and DOACs in patients with cancer

In our study patients with cancer treated with DOACs did not differ versus those treated with VKAs with regards to stroke or systemic embolism in a model adjusted for CHA₂DS₂-VASC. Neither significant differences were found for bleeding events between DOACs and VKAs in a model adjusted for baseline HAS-BLED score. Metastatic disease or active chemotherapy were studied as potential covariates but none of them posed any relevant change in the result of the comparison. Gastrointestinal bleeding remained as the main source of haemorrhages for both groups but given the relatively small number of bleeding events (87 major bleedings in both groups), the unrandomized nature of the study and different follow-up times no comparisons were performed for individual sources of bleeding.

Up to date, no specific clinical trials have been conducted comparing the use of DOAC versus VKA in patients with cancer, and the clinical evidence relies on observational studies. In a sub-analysis of the ARISTOTLE Trial [18] the safety and efficacy of apixaban versus warfarin were preserved among patients with cancer, but validity of these results is uncertain, given that cancer was considered as “remote” in 87% of cases, only 16% were of breast origin, and no additional information on cancer stage or treatment was available. In the study by Shah et al. [19], it was observed that the risk of major bleeding was significantly lower in patients with apixaban than in patients with VKA, rivaroxaban, or dabigatran. With the available data, the lack of direct evidence for the use of DOAC in cancer patients means that its use must be discussed in each patient. Dynamic fluctuations in hepatic and renal function may affect the levels of these drugs, and dose adjustments may be required. P glycoprotein is an important factor for the elimination of DOAC, and its function can be affected by numerous cancer therapies. Therefore, when considering the use of DOACs in patients with active chemotherapy, the pharmacokinetic properties of cancer therapies should be taken into account.

4.5. Limitations

Limitations of our study include its observational nature, with the accompanying issues of confounding, selection bias, misclassification of the exposure and outcome and possible unmeasured confounders such as frailty. The group of patients with AF without cancer was selected from cardiology consultations, and probably in these the use of DOAC could be higher. Given the design of the study, those patients with cancer in more advanced stages and lower survival have inherently lower representation. The appropriate statistical methods for comparative effectiveness were applied, addressing for confounding variables. Another issue is the more limited duration of follow-up data of patients treated with DOACs, but this is expected given the relatively recent approval compared with VKA.

In spite of the limitations, our study presents several strengths that are worth highlighting. Our study, although observational, detects a differential management of antithrombotic strategies and characterizes practice-based outcomes in a population of patients with cancer in direct comparison with contemporary patients without cancer; in the light of our findings a frequently seen restraint for the use of anticoagulation is not justified.

In addition, landmark studies in AF that showed noninferiority of DOACs compared with VKA did not specifically address patients with cancer. Until randomized clinical trials are conducted in oncological patients, the clinician should rely on robust observational studies. Our data suggest that for patients with breast cancer who need anticoagulation, DOACs can be a reasonable option as an alternative to VKAs or low-molecular-weight heparins. Their pharmacokinetic properties may offer a better profile in certain situations.

5. Conclusions

Patients with breast cancer and atrial fibrillation showed an increased risk of stroke with similar bleeding rates than patients

without cancer. An unjustified differential management of anti-coagulation with underuse of antithrombotic therapies is frequent among patients with cancer, depriving them from optimal treatment. Based on our findings, DOACs appear to be safe compared with VKA in patients with breast cancer from the standpoint of stroke/systemic embolism and major bleeding.

Funding

This work was supported by an unrestricted research grant from Abbott, by the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad [PI15/00667 to L.M.R. and J.L.Z.], as well as the CIBERCV. The funding source had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation or preparation of this paper.

Conflicts of interest

JLZ reports honoraria for lectures from Abbott and Daiichi Sankyo.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.05.017>.

References

- [1] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385>.
- [2] Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: Analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:368–74. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.100>.
- [3] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609–78. <https://doi.org/10.1093/europace/euw295>. 2016.
- [4] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans VAR, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez TMD, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki AST. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>. 2016.
- [5] Rose AJ, Sharman JP, Ozonoff A, et al. Effectiveness of warfarin among patients with cancer. *J Gen Intern Med* 2007;22:997–1002. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0228-y>.
- [6] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
- [7] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
- [8] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
- [9] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
- [10] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, 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;138:1093–100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.
- [11] Schulman S, Kearon C. Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
- [12] De Caterina R, Ammentorp B, Darius H, et al. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. *Heart* 2014;100:1625–35. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305486>.
- [13] Kim K, Lee J-H. Risk factors and biomarkers of ischemic stroke in cancer patients. *J Stroke* 2014;16:91. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.2.91>.
- [14] Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2010;68:213–9. <https://doi.org/10.1002/ana.22050>.
- [15] Laube ES, Yu A, Gupta D, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation and active cancer. *Am J Cardiol* 2017;120:213–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.009>.
- [16] Fanola C, Ruff C, Murphy S, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation and active malignancy: An analysis of ENGAGE AF – TIMI 48 randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)33714-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)33714-2).
- [17] Ning Y, Shen Q, Herrick K, et al. Cause of death in cancer survivors. *Cancer Res* 2012;72. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2012-LB-339>. LB-339-LB-339.
- [18] Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.026>. e1.
- [19] Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;2:200–9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010694>.

Artículo 3

AF in Cancer Patients: A Different Need for Anticoagulation?

Ana Pardo Sanz¹ and José Luis Zamorano Gómez^{1,2}*1. Cardiology Department, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain; 2. Cardiology Department, University of Alcalá, University Hospital La Zarzuela, Spain***Abstract**

Cancer and cancer therapies might be a risk factor for developing Atrial Fibrillation (AF). It remains unclear if one is the cause or consequence of the other, or if they simply coexist. An unpredictable response to anticoagulation can be expected, as a result of the lack of information in oncology patients. The balance between thromboembolic and bleeding risks of AF in these patients is particularly challenging. Little is known about whether embolic and bleeding risk scores used for the general population can be applied in oncologic patients. Cardiology involvement in the management of these patients seems to be associated with favourable AF-related outcomes.

Keywords

Anticoagulation, cancer, cardio-oncology, vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants, bleeding risk, embolic risk

Disclosure: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: 19 December 2018 **Accepted:** 10 February 2019 **Citation:** *European Cardiology Review* 2019;14(1):65–7. **DOI:** <https://doi.org/10.15420/ocr.2018.32.2>

Correspondence: Ana Pardo Sanz, Carretera de Colmenar Km 9,100 28034 Madrid, Spain. Email: anapardosanz0@gmail.com

Open Access: This work is open access under the CC-BY-NC 4.0 License which allows users to copy, redistribute and make derivative works for non-commercial purposes, provided the original work is cited correctly.

Search Strategy

An independent literature search was performed on the topic 'AF in cancer patients' with the assistance of professional librarians. The search terms included anticoagulation, cancer, cardioncology, vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants, bleeding risk and embolic risk. An electronic search was conducted using a minimum of two major databases (Cochrane Registry, MEDLINE) to identify relevant systematic reviews, randomised clinical trials and high-quality observational studies about the topic.

AF and Cancer

AF is the most common sustained cardiac arrhythmia, with an estimated prevalence of 3% in adults aged 20 years, and higher in older people.¹ An association between AF and malignant cancer has been reported, but is incompletely defined.²

Cancer is one of the chronic pathologies whose survival has increased in past decades. The onset of AF may be related to comorbidities, direct tumour effects, or it can be triggered by paraneoplastic conditions, left ventricular dysfunction or toxic effects of cancer treatment. It remains unclear if cancer acts as a risk factor or a marker of the arrhythmia, and the relationship between AF and cancer seems to be bidirectional. It has even been suggested that AF may act as a marker for occult cancer.³

In surgical patients admitted with a new diagnosis of colorectal or breast cancer, AF was twice as common (3.6% versus 1.6%) compared with patients admitted for non-neoplastic surgery.⁴ The highest incidence of cancer-related AF has been described in postoperative in patients undergoing lung resection.⁵ In the large Women's Health Study cohort, the authors reported that the incidence of cancer was significantly higher in women with AF than in women without AF. The

risk of cancer was threefold greater within 3 months of AF diagnosis and still elevated beyond 1 year. On the other hand, the risk of incident AF after diagnosis of cancer was 20% higher in the first 3 months after diagnosis of cancer, but not beyond.⁶

In the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF), it was found that approximately one in four AF patients had a history of cancer.⁷ Patients with both diagnoses had a higher burden of cardiovascular risk factors and concomitant cardiovascular disease.

Specific Risks of AF in Cancer Patients

Cancer is a prothrombotic state leading to increased risk of stroke.⁸ Moreover, stroke in patients with cancer has been associated with worse outcomes, including prolonged hospitalisation and disability, when compared with cerebrovascular events in patients without cancer.⁹ Some anticancer therapies have been associated with both thromboembolic complications and increased risk of bleeding events.¹⁰

Traditionally, anticoagulant therapy with warfarin has been the mainstay of treatment for stroke and systemic thromboembolism prevention in patients with AF. Its dose is adjusted by monitoring the international normalised ratio (INR). Maintaining INR at target is generally more difficult in cancer patients as a result of drug–drug interactions between warfarin and cancer treatment, changes in renal and hepatic function, dietary/nutritional status, chemotherapeutic toxicity and disease state. There are no current INR monitoring guidelines for patients with AF and concurrent malignancy.¹¹

In the ORBIT-AF trial, AF patients with history of cancer treated with warfarin required more INR checks to obtain the target INR, compared with patients who did not have a history of cancer, but overall time in

therapeutic range was similar.⁷ In this study, the risk of stroke, systemic embolism, heart failure and cardiovascular death was similar between those with and without a history of cancer, but patients with a history of cancer were at higher risk of major bleeding.

Risk Scores in Cancer Patients

A European Society of Cardiology position paper admits that the embolic-haemorrhagic risk balance can be modified in AF and cancer, and points out the lack of validation of the main risk prediction scales CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED. When proposing anticoagulant treatment for cancer patients with AF, the same recommendations are followed as in non-oncological patients, despite the lack of specific evidence.¹²

Patell et al. found CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc predicted risk of ischaemic stroke in cancer patients with baseline AF.¹³ CHADS₂ score was more predictive of increased risk of stroke in patients with cancer and AF than CHA₂DS₂-VASc. Similarly, Hu et al. showed that in patients with cancer and pre-existing AF, increasing CHADS₂ was predictive of new thromboembolism (CHA₂DS₂ 0–1: 6.7%, CHADS₂ 2–3: 15.8%, CHADS₂ 4–6: 27.0%; p=0.004).¹⁴ Patell et al. also found that a higher CHADS₂ score was associated with increased mortality (HR 1.24; 95% CI [1.17–1.32]; p<0.001).¹³ However, Hu et al. found that CHADS₂ was not associated with mortality (CHA₂DS₂ 0–1: 32.0%, CHADS₂ 2–3: 34.2% and CHADS₂ 4–6: 35.6%; p=0.560).¹⁴

A Different Treatment for Cancer Patients?

The selection of antithrombotic therapy in patients with AF and cancer is challenging. European clinical practice guidelines for the management of AF make no distinctions in patients with concomitant oncological pathology, applying the same criteria for the use of antithrombotic treatment as in the general population.¹⁵

Little is known about how patients with AF and cancer are routinely treated in clinical practice and whether their risk for embolic or bleeding events is higher than patients without cancer. A study by O'Neal et al. aimed to examine the relationship between early cardiology involvement after AF diagnosis in patients with cancer.¹⁶ They found that cardiology involvement was less likely to occur among patients with a history of cancer than those without. Patients with a history of cancer were less likely to fill prescriptions for anticoagulants than those without cancer. Cardiology involvement was associated with increased anticoagulant prescription fills and favourable AF-related outcomes in AF patients with cancer (reduced risk of stroke without increased risk of bleeding).¹⁶

Patients with AF and a history of cancer carry a high burden of cardiovascular risk factors and frequently have cardiovascular disease. They appear to be similarly treated with antithrombotic and anticoagulant therapy, but in some studies they experience a higher risk of major bleeding than AF patients without cancer.⁷ Ning et al. followed 1,807 cancer patients for 7 years, noting that the cause of death in 51% was cancer, but in up to 33% it was cardiovascular disease that was the first cause of death not related to cancer.¹⁷ This shows the importance of cardiovascular disease in cancer patients. It is essential to try to optimally manage both pathologies, especially embolic and bleeding risk in AF.

Patients with cancer may experience erratic control of INR. Therefore, vitamin K antagonists (VKAs) may not be the optimal anticoagulants for cancer patients, especially during chemotherapy. Both nutritional

factors and concomitant medications can influence VKA activity in patients with cancer and maintaining INR at target is challenging.¹⁸ A higher rate of thrombotic events has been described, regardless of the indication for anticoagulation.¹⁹

Low-molecular-weight heparins seem to have a more favourable profile in this group of patients, and potential antitumour and antimetastatic effects have been suggested in some studies, although these effects have not been confirmed.²⁰ There is a clear reduction in quality of life associated with long-term administration of subcutaneous drugs.

The advent of direct-acting oral anticoagulants (DOACs) – dabigatran, apixaban, rivaroxaban and edoxaban – has led to a revolution in the antithrombotic treatment of AF. In pivotal studies, a dosage of 150 mg twice daily of dabigatran reduced stroke and systemic embolism compared with warfarin, without significant differences in bleeding events, while dabigatran at a dosage of 110 mg twice daily was non-inferior to warfarin for prevention of stroke and embolism, with less bleeding. In this study, patients with a diagnosis of cancer were excluded.²¹

A dosage of 5 mg twice daily of apixaban also decreased the rate of bleeding and mortality – with greater protection against strokes and embolisms – than warfarin. Patients with a life expectancy of less than a year were excluded.²²

Rivaroxaban once daily proved non-inferior to warfarin for the prevention of strokes and embolisms, with a lower incidence of intracranial bleeding. Patients with a life expectancy of less than 2 years were excluded, so it is hard to obtain conclusions valid for cancer patients.²³

In the Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban versus Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF-TIMI 48), more than 21,000 patients with non-valvular AF were randomised to warfarin or edoxaban. Edoxaban 60 mg once daily was non-inferior to warfarin, but it significantly reduced bleeding events and cardiovascular death.²⁴

While all of these drugs have been tested in the general population, available information in patients with cancer and AF is scarce. Although cancer did not constitute an absolute contraindication for participation in the clinical trials, patients with a short life expectancy were excluded. As such, we do not have specific data on the safety and efficacy of DOACs in patients with AF and cancer. In the pivotal clinical trials of DOACs for patients with deep vein thrombosis, the number of patients with cancer was also small, between 2.6% and 6.0%. In addition, information on the type of cancer, the stage and the concomitant use of chemotherapy were not collected. These are retrospective analyses of the original trials, and the number of patients with cancer was too low to obtain solid conclusions.^{21–24}

The relationship between stroke and cancer is complex. Stroke is common in cancer patients, and cancer patients with ischaemic stroke often show different risk factors, stroke biomarkers and stroke aetiology compared with non-cancer patients with ischaemic stroke.²⁵ There has been controversy in regard to the risk factors in the pathogenesis of stroke in cancer patients. The presence of a hypercoagulable state and increased D-dimer levels are common.^{26,27} In a subanalysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in

Atrial Fibrillation (ROCKET-AF), after adjusting for competing risks, the estimated 1-year cumulative incidence of ischaemic stroke in patients with cancer and AF was 1.4% (95% CI [0.0–3.4]).²⁸

In a subanalysis of the Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial, the subgroup of patients with cancer showed no significant associations between history of cancer and stroke/systemic embolism, major bleeding or death.²⁹ The safety and efficacy of apixaban versus warfarin were preserved among patients with and without active cancer. Apixaban was associated with a greater benefit for the composite of stroke/systemic embolism, MI and death in active cancer (HR 0.30; 95% CI [0.11–0.83]) versus without cancer (HR 0.86; 95% CI [0.78–0.95]).

In contrast, there is another analysis in regard to the behaviour of patients with cancer from ENGAGE-AF-TIMI 48.³⁰ In the original trial there were 21,105 patients with AF randomised to edoxaban or warfarin.²⁴ Patients with active malignancy – defined as a post-randomisation new diagnosis or recurrence of remote cancer – were followed for clinical events over a median 2.8 years. Patients with active malignancy, compared with those without, had increased death (12.0% per year versus 3.6% per year; univariate HR 3.3; 95% CI [3.0–3.7]) and major bleeding (7.4% per year versus 2.5% per year; HR 2.9; 95% CI [2.4–3.4]), but not stroke or systemic embolism (HR 0.8; 95% CI [0.6–1.2]).

In the analysis by subgroup of ROCKET-AF and the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial, the risk of bleeding in cancer patients was two- to six-times higher than in patients without cancer.^{21,23} This is probably because the pathology of our patients (breast cancer) does not confer a special tendency to bleeding, and in these studies the few patients with cancer who were analysed included other types of cancer with greater predisposition

to bleeding, such as colorectal cancer. Also, the study by Zhang et al. showed a trend towards greater intracranial bleeding in patients with cancer and AF.³¹

No specific clinical trials have been conducted comparing the use of DOAC versus VKA in cancer patients; all we have are observational studies. In the study by Shah et al., which included 16,000 patients with AF and cancer, the risk of major bleeding was significantly lower in patients taking apixaban than in patients taking VKA, rivaroxaban or dabigatran.¹⁰

With the available data, the lack of evidence for the use of DOACs in cancer patients means that their use must be discussed in each patient. Fluctuations in renal and hepatic function may affect the levels of these drugs and dose adjustments may be required. The pharmacokinetic properties of cancer therapies should be taken into account when considering the use of DOAC in patients having active chemotherapeutic treatment, although data on the clinical relevance of the interactions are scarce.

Until clinical trials are conducted to verify the efficacy and usefulness of DOAC specifically in oncological patients, the clinician should rely on observational studies, as more robust evidence is not available.

Conclusion

The management of antithrombotic therapy for stroke prevention in oncologic patients with AF is challenging and it can determine their outcomes in terms of bleeding and embolic events. It requires involvement of cardiologists and oncologists to individualise the treatment for each case and offer the best therapy. Specific clinical trials are needed to assess the best treatment for these patients. Given the available data from observational studies, DOACs seem to be a safe choice for this group of patients. ■

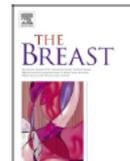
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385>; PMID: 24966695.
- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.026>; PMID: 24361314.
- Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, et al. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One* 2014;9:1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102861>; PMID: 25119880.
- Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, et al. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2008;3:227–31. <https://doi.org/10.1007/s11739-008-0124-4>; PMID: 18320149.
- Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:368–74. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.100>; PMID: 20667313.
- Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:389–96. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0280>; PMID: 27438314.
- Melloni C, Shrader P, Carver J, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017;3:192–7. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcx004>; PMID: 28838088.
- Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol* 2010;30:311–9. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255224>; PMID: 20577937.
- Grisold W, Oberdoner S, Struhel W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand* 2009;119:1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01059.x>; PMID: 18616624.
- Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;2:200–9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010694>; PMID: 29378726.
- Pangilinan JM, Pangilinan PH Jr, Worden FP. Use of warfarin in the patient with cancer. *J Support Oncol* 2007;5:131–6. PMID: 17410812.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>; PMID: 27567406.
- Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Usefulness of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for stroke prediction in patients with cancer and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120:2182–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.038>; PMID: 29033049.
- Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.08.036>; PMID: 22989607.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>; PMID: 27663299.
- O'Neal WT, Claxton JS, Sandesara PB, et al. Provider specialty, anticoagulation, and stroke risk in patients with atrial fibrillation and cancer. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1913–22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.077>; PMID: 30309468.
- Ning Y, Shen Q, Herrick K, et al. Cause of death in cancer survivors. *Cancer Res* 2012;72:339. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2012-LB-339>.
- Rose AJ, Sharman JP, Ozonoff A, et al. Effectiveness of warfarin among patients with cancer. *J Gen Intern Med* 2007;22:997–1002. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0228-y>; PMID: 17476542.
- Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000;84:805–10. PMID: 11127860.
- Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003;1:1972–6. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00341.x>; PMID: 12941039.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>; PMID: 19717844.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>; PMID: 21870978.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>; PMID: 21830957.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. A-T 48. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>; PMID: 24251359.
- Kim K, Lee J-H. Risk factors and biomarkers of ischemic stroke in cancer patients. *J Stroke* 2014;16:91. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.2.91>; PMID: 24949315.
- Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke* 2010;41:798–801. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571356>; PMID: 20150545.
- Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2010;68:213–9. <https://doi.org/10.1002/ana.22050>; PMID: 20695014.
- Laube ES, Yu A, Gupta D, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation and active cancer. *Am J Cardiol* 2017;4:213–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.009>; PMID: 28549819.
- Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.026>; PMID: 28739198.
- Fanola C, Ruff C, Murphy S, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation and active malignancy: an analysis of ENGAGE AF-TIMI 48 randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.031>; PMID: 28739198.
- Zhang YY, Chan DK, Cordato D, et al. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand* 2006;114:378–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00709.x>; PMID: 17083337.



Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst



Correspondence

REPLY: Use of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation

Keywords:

Breast cancer
Atrial fibrillation
Anticoagulation

We very much appreciate the interest of Dr. Sorigue in our work and his great regard in patients' health for this difficult problem [1]. His letter further elaborates on the clinical relevance that therapy for prevention of stroke in atrial fibrillation (AF) usually differs among patients with breast cancer, highlighting that there are motives for optimism [2].

AF is the most common sustained arrhythmia and many drugs used in breast cancer are known to induce it. The importance of optimizing care for patients with breast cancer lies in the fact that AF is associated with a five-fold increased risk of stroke unless anticoagulation is prescribed [3].

Anticoagulation is generally considered if CHA₂DS₂-VASc score is ≥ 2 and platelet count $>50,000/\text{mm}^3$ [4]. Anticoagulation rates in our study were better than similar registries [5], but our concern is that their improvement over the years was not seen among patients with cancer.

Our results reinforce the recommendation that stroke prevention should be decided regardless of the existence of breast cancer, given that compared with patients without cancer the adjusted rates of stroke were higher (HR 1.56) whereas bleedings remained similar.

There are several classes of anticoagulants. While the use of one or the other could be open to discussion, the decision to anticoagulate should be taken for granted.

Funding

This work was supported by an unrestricted research grant from Abbott, by the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad [PI15/00667 to L.M.R. and J.L.Z.], as well as the CIBERCV. The funding source had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation or preparation of this paper.

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.005>.

<https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.09.007>
0960-9776/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Conflict of interest

JLZ reports honoraria for lectures from Abbott and Daiichi-Sankyo.

References

- [1] Pardo Sanz A, Rincón LM, Guedes Ramallo P, Belarte Tornero LC, Lara Delgado G de, Tamayo Obregon A, Cruz-Utrilla A, Contreras Mármol H, Martínez-Cámara A, Huertas Nieto S, Portero-Portaz JJ, Salido Tahoces L, Zamorano Gómez JL. Antithrombotic Management of patients with Breast cancer and Atrial Fibrillation multicenter registry (AMBER-AF) investigators. Current status of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation. *Breast* 2019;46:163–9.
- [2] Sorigue M. Use of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation. *Breast*. 2019 Jul 23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.005>. pii: S0960-9776(19)30534.
- [3] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hindricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte B Van, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- [4] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans VAR, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez TMD, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki AST. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
- [5] Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, Pesce F, Longo G, Marietta M, Cascinu S, Lip GYH, Boriani G. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med* 2019;59:27–33.

Ana Pardo Sanz^a, Luis M. Rincón^{b,*}, José Luis Zamorano^c on behalf of the Antithrombotic Management of patients with Breast cancer and Atrial Fibrillation multicenter registry (AMBER-AF) investigators

^a Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^b Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal, CIBERCV, Ctra Colmenar km 9, 28034, Madrid, Spain

Please cite this article as: Pardo Sanz A et al., REPLY: Use of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation, *The Breast*, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.09.007>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Ramon y Cajal University Hospital de ClinicalKey.es por Elsevier en octubre 15, 2019.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

^c *Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Zarzuela, Universidad de Alcalá, CIBERCV, Madrid, Spain*

^{*} Corresponding author. Department of Cardiology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9, 28034, Madrid, Spain.
E-mail address: lmrincon@secardiologia.es (L.M. Rincón).

13 September 2019
Available online xxx

doi:10.1093/eurheartj/ehw385

Specific risk of atrial fibrillation and stroke in oncology patients

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia being present in 1.5–2% of the population and has been found to occur more frequently in oncology patients.¹ Cancer and cancer therapy may seem to be a risk factor for the development of AF and both share common risk factors, such as ageing.

The occurrence of AF in cancer may be due to comorbid states or a direct tumour effect, but it also may represent a complication of cancer therapy,² whereby inflammation is present for both conditions (Table 1).^{1,3} The increasing survival of cancer patients may further raise the incidence of the arrhythmia. There are specific types of cancer (pancreatic, ovarian, lung, and primary hepatic) which have in themselves an increased embolic risk. In addition, there are many cancer treatments that also increase that risk (cisplatin, gemcitabine, 5-fluorouracil, erythropoietin, and granulocyte colony stimulating factors).²

On the other hand, in oncology patients, there is an increased bleeding risk, especially when the location of the tumour is intracranial, or in haematologic malignancies with coagulation defects. Some cancer therapy induces thrombocytopenia, which further increases the risk of bleeding. Severe metastatic hepatic disease also worsens the situation.

Atrial fibrillation affects the prognosis of cancer patients. The presence of cancer in addition to AF significantly increases the risk of stroke.

Cancer may be related to hypercoagulability, but it also increases the bleeding risk. Treating AF in patients with malignancies is a challenge, especially in terms of antithrombotic therapy, because cancer

may result in an increased risk of either thrombosis or haemorrhage and an unpredictable anticoagulation response. Thromboembolic risk prediction scores such as CHADS2 may not be applicable (risk assessment scales are not validated for oncology patients).

The general lack of evidence imposes an individualized approach. Because of the lack of evidence, the prevention of stroke in patients with cancer and AF is generally done as in non-cancer patients, and there no dedicated trials. However, they are special patients and it should be important to pay attention to cancer stage, prognosis, and potential interactions with cancer therapies.

Patients with malignancies and AF require multidisciplinary care by cardiologists and oncologists including a careful planning of antithrombotic therapy.

There is controversy about which anticoagulant would be the best.

Vitamin K antagonists (VKA) may interact with many cancer therapies (Figure 1).⁴ For this reason, when the patient has an active cancer or is in treatment with chemotherapy, oncologists prefer using low-molecular-weight heparins. Furthermore, weak evidence suggests beneficial effects in cancer patients (potential antitumor effect because of anti-angiogenesis).^{5,6}

Regarding new oral anticoagulants (NOACs), cancer patients were excluded from NOAC AF trials. However, data from venous thromboembolism in cancer patients' trials showed preliminary evidence of efficacy and safety of the NOACs in the patients that developed AF later. In the general population, they are safer than VKA and effective for stroke prevention.

If a patient with cancer and AF is going to receive an NOAC, specific monitoring modalities should be considered. In addition to careful clinical examination for bleeding signs and regular monitoring of liver and renal function, repetitive full blood counts including platelets should be evaluated. New oral anticoagulants may not be suitable for use in patients with some cancer therapies, because they share metabolic pathways. Further research is needed to find out more about the impact of the interaction.

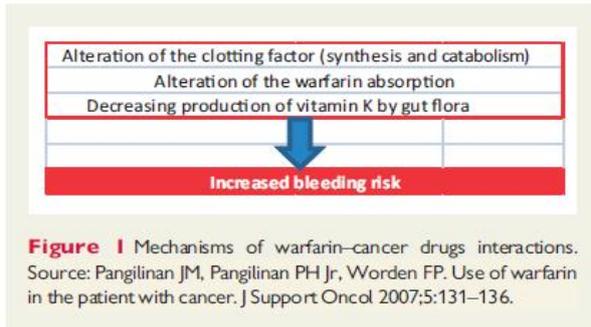
It is very important to adjust the dose in special situations that occur frequently in these patients, e.g. the loss of weight, inability to take oral medication, the nausea, vomiting, and diarrhoea after chemotherapy.

Table 1 Epidemiological evidence of AF in patients with cancer

First author (year)	No. of patients
Hu <i>et al.</i> ³	24.125
Onaitis <i>et al.</i> (2010)	13.906
Wilkinson <i>et al.</i> (2010)	20.571

AF, atrial fibrillation.

Source: Farmakis D, Parisis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945–53.



NOACs have many other advantages, such as comfortable dosing scheme. This is important in patients with concomitant medications and comorbidities like cancer patients.^{7,8}

When anticoagulant therapy needs to be newly initiated in a patient with malignancy developing AF, therapy with VKAs or heparins is usually considered over NOACs, because of the wider clinical experience with these drugs, the possibility of close monitoring and the reversal options. However, if the patient was previously taking an NOAC before the diagnosis of the cancer, continuation of prior NOAC therapy may be possible.⁹ There are still many questions with

no answers regarding NOACs. At this moment, available evidence is not enough for clinical practice recommendations, and further studies are needed. This is a promising field for the near future of the antithrombotic treatment in oncology patients.



References

References are available as supplementary material at *European Heart Journal* online.

II. Comunicaciones en congresos asociadas al proyecto de investigación

Comunicación 1



P4623 | BEDSIDE

Increased bleeding risk in cancer patients with atrial fibrillation. Can we identify risk predictors?

A. Pardo Sanz, L.M. Rincon, S. Del Prado, M. Sanmartin, A. Marco, J.M. Monteagudo, G. Alonso, J.L. Zamorano. *University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain*

Background: Atrial fibrillation (AF) has been found to occur more frequently in oncologic patients. Cancer and cancer therapies are a risk factor for developing AF. The balance between thromboembolic and bleeding risks of AF in these patients is particularly challenging. Cancer causes a prothrombotic state while there is a higher predisposition to bleeding. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity advise against the use of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED risk scores, since they have not been validated in this population and may incorrectly assess individual risk. In addition, an unpredictable anticoagulation response with vitamin K antagonists (VKA) is frequent, especially in patients with metastatic disease.

Aim: The aim of this study was to evaluate the bleeding risk predictors in patients with AF and cancer.

Method: We analysed consecutive patients with breast cancer, since this population has longer survival rates and therefore long term events could be monitored. Clinical, biohumoral and therapeutic data were obtained in 80 consecutive patients diagnosed of breast cancer and AF. Patients with valvular AF were excluded for the study. Labile INR was defined as time in therapeutic range (2–3) <60%. Bleeding events included intracranial haemorrhage, gastrointestinal bleeding, epistaxis, anemia with a decrease of >2g/dL of haemoglobin, or requiring blood transfusion.

Results: The mean age was 75.4±8.1 years, and a median follow-up of 2.8 years (maximum of 13 years). 79 patients (98.7%) had CHA2DS2-VASc score ≥2, and anticoagulation was initiated in 82.3% of them. VKA was the preferred initial treatment in 73.4% patients, and new oral anticoagulants were the initial treatment in 7.6% of the patients. Of interest, 64% of patients with VKA showed a labile INR. A Cox model was used to predict long-term bleeding risk. The most potent inde-

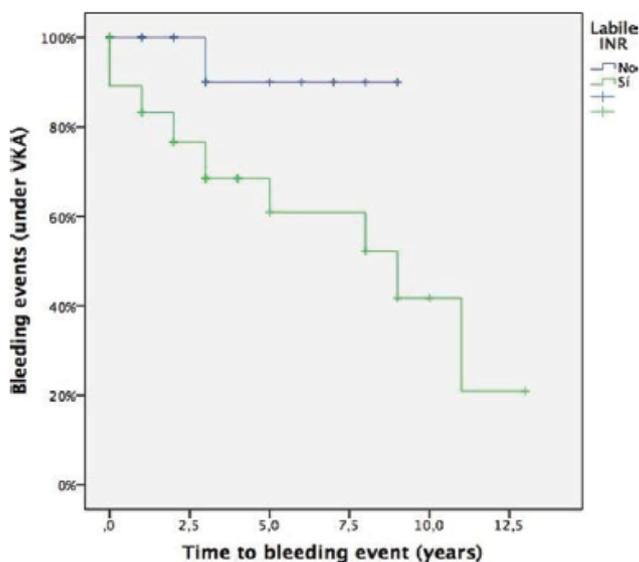


Figure 1

pendent predictor for bleeding risk was the presence of a labile INR (standardized HR 7.0; 95% CI, 0.9, 53.3). K-M survival function for bleeding is shown.

Conclusions: In conclusion, patients with cancer and atrial fibrillation represent a high-risk population. VKA remains as the most widely used anticoagulant in this context despite high variations in the INR. A labile INR should trigger reconsidering VKA usage, as it is strongly associated with bleeding events.

P1574

Oncology patients with atrial fibrillation: same or different story?

A. Pardo Sanz¹, L.M. Rincon¹, A. Tamayo², G. De Lara³, H. Contreras⁴, A. Rueda⁵, A. Cruz⁶, L. Belarte⁷, S. Huertas⁸, J.J. Portero⁹, A. Martinez⁴, J.L. Zamorano¹. ¹University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain; ²General University Hospital of Elche, Elche, Spain; ³Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Spain; ⁴Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain; ⁵Hospital Central De La Defensa Gomez Ulla, Madrid, Spain; ⁶Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain; ⁷Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁸University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁹Albacete University Hospital, Albacete, Spain

Introduction: Cancer and cancer therapies pose a risk factor for developing AF, and an unpredictable response with vitamin K antagonist (VKA) is frequent. The balance between thromboembolic and bleeding risks in these patients is challenging. We aimed to describe baseline characteristics of a cohort of women diagnosed of breast cancer and atrial fibrillation, as compared with similar women without cancer, in order to clarify if there are differences among their ischemic and bleeding risk.

Methods: Observational prospective study of 9 tertiary hospitals. 465 patients were enrolled: 312 with AF & breast cancer (cases) and 153 with AF without cancer (controls). Clinical and therapeutic parameters were recorded, including ischemic and bleeding risk scores (CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, ATRIA, SAMETT2R2 and HEMORR2HAGES). Antithrombotic drug usage with VKAs, direct oral anticoagulants (DOACs), low molecular weight heparin (LMWH) or anti-aggregation was monitored during follow-up.

Results: Mean age was 73,86±14,16 yo, with no significant differences between groups. Mean follow-up was 3,51±3 years. Cases and controls showed no differences in the risk scores: CHA2DS2VASc (4.48 vs 4.46), HASBLED (2.29 vs 2.32), ATRIA (7.24 vs 7.48) or SAMETT2R2 (2.21 vs 2.27), although patients with cancer had higher bleeding risk as assessed by HEMORR2HAGES [since it includes malignancy as predictor] (2.7±1.3 vs 1.83±1.3, p=0.001) and had more frequently hepatic failure (11.9% Vs 2% in controls, p=0.001).

97.4% of the patients had indication for anticoagulation (CHA2DSVASc₂≥2). Despite this, 15.5% of cancer & AF patients with indication of anticoagulation did not receive it, in contrast with 11.3% of controls (p 0.005). Prevalence of labile INR was as high as 43.4% within the cancer group, although direct oral anticoagulants were less frequently used (16.4 vs 24.9%, p 0.004).

Baseline antithrombotic therapy

	Breast Cancer (%)	Controls (%)
AVK	61.1	62.7
DOACS	16.4	24.9
LMWH	7	1.1
Antiaggregation	10.5	9
No Treatment	5	2.3

Conclusions: Patients with AF and breast cancer with indication of oral anticoagulation are deprived of a correct anticoagulant therapy more frequently than women without cancer. Although patients with breast cancer have frequently labile INR, DOACs are less used in this group.

6138

Embotic and bleeding events related with atrial fibrillation in oncologic patients. A multicenter case-control study

A. Pardo Sanz¹, L.M. Rincon¹, A. Tamayo², G. De Lara³, A. Rueda⁴, A. Cruz⁵, L. Belarte⁶, H. Contreras⁷, A. Martinez⁷, S. Huertas⁸, J.J. Portero⁹, M. Sanmartin¹, J.M. Monteagudo¹, S. Del Prado¹, J.L. Zamorano¹. ¹University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain; ²General University Hospital of Elche, Elche, Spain; ³Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Spain; ⁴Hospital Central De La Defensa Gomez Ulla, Madrid, Spain; ⁵Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain; ⁶Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁷Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain; ⁸University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁹Albacete University Hospital, Albacete, Spain

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is more prevalent in oncologic patients. Cancer and cancer therapies are a risk factor for developing AF, and an unpredictable response to vitamin K antagonist (VKA) is frequent. Cancer causes a prothrombotic state while there might be a higher predisposition to bleeding. Balance between thromboembolic and bleeding risks of AF in these patients is particularly challenging. Using a multicenter prospective registry of female patients with atrial fibrillation with and without breast cancer we aimed to compare the incidence of ischemic and bleeding complications during follow-up that might require a specific care for patients with cancer.

Methods: Observational prospective study of 9 tertiary hospitals. 465 patients were enrolled: 312 with AF & breast cancer (cases) and 153 with AF without cancer (controls). Clinical and therapeutic parameters were recorded, including ischemic and bleeding risk scores (CHA₂DS₂VASc, HASBLED, ATRIA, SAMETT₂R₂ and HEMORR₂HAGES). Antithrombotic drug usage with VKAs, direct oral anticoagulants (DOACs), low molecular weight heparin (LMWH) or antiaggregation was monitored during follow-up.

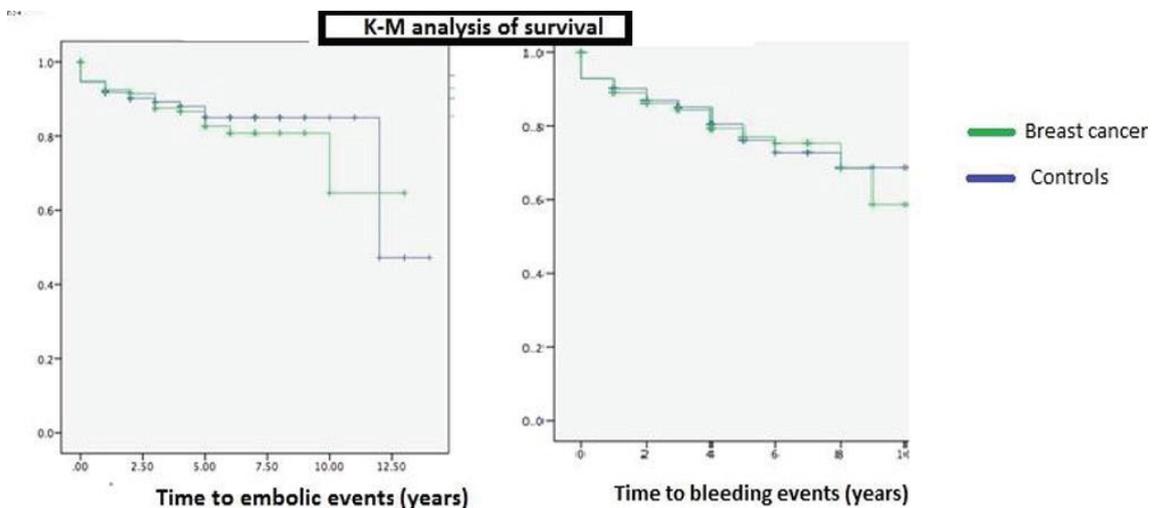
We evaluated the onset of embolic events (stroke, pulmonary and systemic embolism) and bleeding events (intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding, epistaxis, anemia with a decrease of >2g/dL of haemoglobin, or requiring blood transfusion). Kaplan-Meier and Cox survival analysis were used to predict long-term embolic and bleeding risk.

Results: The mean age at the beginning was 73.86±14,16 year-old, mean follow-up 3.51±3.1 years. Both groups were similar in age, all the risk scores calculated, except HEMORR₂HAGES (2.7±1.3 in cancer group Vs 1.83±1.3 in controls, p=0.001), prevalence of hypertension, personal history of stroke. The cancer group had more frequently hepatic failure (11.9% Vs 2% in controls, p=0.001). A 97.4% of the sample had criterion for anticoagulation in both groups

(CHA2DSVASc2 \geq 2). AVK was the initial treatment in 60.6% of the cancer group Vs 61% of the controls, DOAC in 16% of the cancer group Vs 25.3% in controls (p=0.004), LMWH in 7.1% of the cancer group Vs 1.1% of the controls (p=0.003), and antiaggregation in 10.3% of the cancer group and 9.3% of the controls. 6% of the cancer group and 2.7% of controls were without antithrombotic therapy (p=0.03).

An 11% of the cancer group presented any embolic event Vs 13.2% of the group without cancer (Log Rank 0.71, p=0.72). 15.9% of the patients with breast cancer presented any hemorrhagic event Vs 18.2% of the controls (Log Rank 0.73, p=0.74). K-M survival function for embolic and bleeding events is shown.

Conclusions: In patients with atrial fibrillation and similar risk profile, the presence of breast cancer did not increase the risk of ischemic or hemorrhagic events during follow-up.



P1580**Performance of atrial fibrillation ischemic and bleeding risk scores in patients with cancer**

A. Pardo Sanz¹, L.M. Rincon¹, A. Tamayo², G. De Lara³, H. Contreras⁴, A. Rueda⁵, A. Cruz⁶, L. Belarte⁷, J.J. Portero⁸, S. Huertas⁹, A. Martinez⁴, M. Sanmartin¹, L. Salido Tahoces¹, A. Marco¹, J.L. Zamorano¹. ¹University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain; ²General University Hospital of Elche, Elche, Spain; ³Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Spain; ⁴Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain; ⁵Hospital Central De La Defensa Gomez Ulla, Madrid, Spain; ⁶Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain; ⁷Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁸Albacete University Hospital, Albacete, Spain; ⁹University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is more frequent in oncologic patients. Cancer and cancer therapies are risk factors for developing AF. The balance between thromboembolic and bleeding risks of AF in these patients is particularly challenging. Little is known whether embolic and bleeding risk scores used for general population can be applied in an oncologic setting. We aim to clarify if the scores are also valid for patients with breast cancer and AF.

Methods: We included prospectively 465 women, 312 with AF & breast cancer and 153 with AF without cancer (mean age 73.86±14.16 year-old, mean follow-up 3.51±3 years). We analyzed parameters for the calculation of different embolic and bleeding risk scores (CHA2DSVAsc2, HASBLED, ATRIA, SAMETT2R2, HEMORR2HAGES), and the antithrombotic therapy. We analyzed hemorrhagic and embolic events. Statistical analysis was performed with SPSS, and multivariate Cox regression analysis was performed to determine the independent predictive value of these scores in both groups.

Results: Basal embolic and hemorrhagic risk scores for both groups are shown in table 1. Embolic and bleeding risk scores were well balanced between groups, except HEMORR2HAGES (p=0.001). CHA2DS2VASc confirmed its ability for the prediction of embolic events (HR 1.4; CI95 1.2–1.6, p=0.001), with a similar performance among cases and controls. HASBLED was a predictor for bleeding events (HR 1.5; CI95 1.3–1.8, p=0.001) without significant differences between groups. ATRIA (HR 1.15; CI95 1.03–1.28, p=0.009) and SAMETT2R2 (HR 2.1; CI95 1.09–4, p=0.02) showed no differential behavior in patients with cancer as compared with controls predicting embolic events. HEMORR2HAGES showed good predictive ability for both ischemic and hemorrhagic events, without differ-

ences in the predictive value between groups (HR 1.3; CI95 1.1–1.6, p=0.001 for embolic events and HR 1.23, CI95 1.1–1.4, p=0.003 for bleeding).

Table 1

Risk Scores	Breast Cancer	Controls
CHA2DSVAsc2	4.48	4.46
HASBLED	2.29	2.32
ATRIA	7.24	7.48
SAMeTT2R2	2.21	2.27
HEMORR2HAGES	2.70	1.83

Conclusions: The risk scores CHA2DS2VASc2, HASBLED, ATRIA, SAMeTT2R2 and HEMORR2HAGES performed similarly in women with AF with or without cancer.

Comunicación 5



Title : Current status of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation

Topic : 30.6 - Cardio-Oncology

Acronym : Antithrombotic Management of patients with Breast cancer and Atrial Fibrillation multicenter registry

Category : Bedside

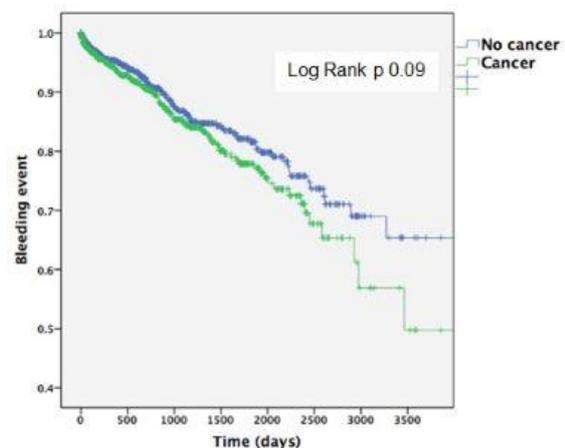
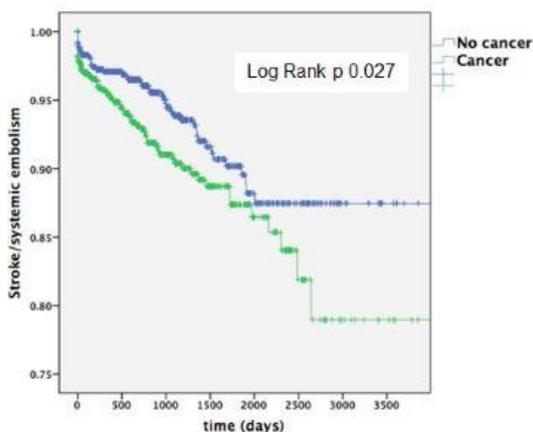
Option : Young Investigator Award (YIA) Clinical

A. Pardo Sanz¹, LM. Rincon¹, P. Guedes Ramallo², L. Belarte³, G. De Lara⁴, A. Tamayo², A. Cruz⁵, H. Contreras⁶, A. Martinez⁶, S. Huertas⁷, J.J. Portero⁸, JM. Monteagudo¹, A. Marco¹, S. Del Prado¹, JL. Zamorano¹ - (1) University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain (2) General University Hospital of Elche, Elche, Spain (3) Hospital del Mar, Barcelona, Spain (4) Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Spain (5) Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain (6) Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain (7) University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain (8) Albacete University Hospital, Albacete, Spain

Aims: Balance between embolic and bleeding risk is challenging in patients with cancer. There is a lack of specific recommendations for the use of antithrombotic therapy in oncologic patients with atrial fibrillation (AF). We compared the embolic and bleeding risk, the preventive management and the incidence of events between patients with and without cancer. We further evaluated the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists (VKAs) within patients with cancer. **Methods:** The AMBER-AF registry is an observational multicentre study that analysed patients with non-valvular AF treated in Oncology and Cardiology Departments in Spain. 1237 female patients with AF were enrolled: 637 with breast cancer and 599 without cancer. Mean follow-up was 3.1 years.

Results: Both groups were similar in age, CHA2DS2-VASc and HASB-LED scores. Lack of guidelines recommended therapies was more frequent among patients with cancer. Compared with patients without cancer, adjusted rates of stroke (hazard ratio [95% confidence interval]) in cancer patients were higher (1.56 [1.04-2.35]), whereas bleeding rates remained similar (1.25 [0.95-1.64]). Within the group of patients with cancer, the use of DOACs vs VKAs did not entail differences in the adjusted rates of stroke (0.91 [0.42-1.99]) or severe bleedings (1.53 [0.93-2.53]).

Conclusions: Antithrombotic management of AF frequently differs in patients with breast cancer. While breast cancer is associated with a higher risk of incident stroke, bleeding events remained similar. Patients with cancer treated with DOACs experienced similar rates of stroke and bleeding as those with VKAs.



Comunicación 6



Title : Incidence of events between vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants in patients with cancer.

Topic : 30.6 - Cardio-Oncology

Acronym : Antithrombotic Management of patients with Breast cancer and Atrial Fibrillation multicenter registry

Category : Bedside

Option : Young Investigator Award (YIA) Thrombosis

A. Pardo Sanz¹, LM. Rincon¹, G. De Lara², A. Tamayo³, LC. Belarte⁴, A. Cruz⁵, H. Contreras⁶, P. Guedes³, S. Huertas⁷, J. Portero⁸, A. Martinez⁶, E. Alddin-Rajjoub¹, A. Marco¹, JM. Monteagudo¹, JL. Zamorano¹ - (1) University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain (2) Hospital de Torre Vieja, Torre Vieja, Spain (3) General University Hospital of Elche, Elche, Spain (4) Hospital del Mar, Barcelona, Spain (5) Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain (6) Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain (7) University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain (8) Albacete University Hospital, Albacete, Spain

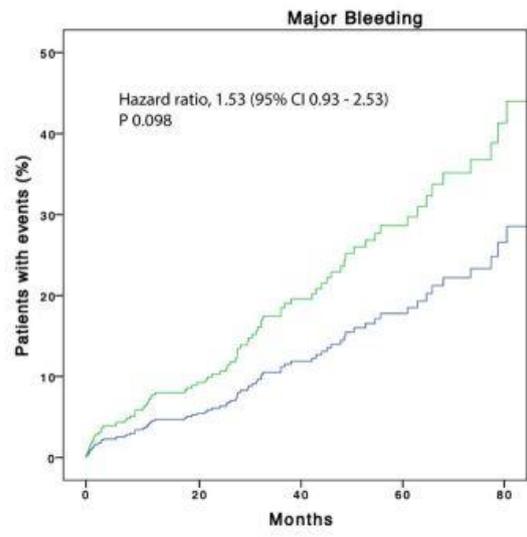
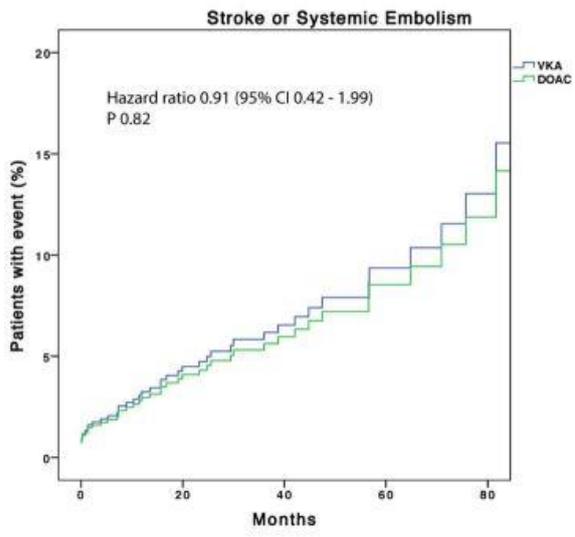
Background: Balance between embolic and bleeding risk is challenging in patients with cancer. There is a lack of specific recommendations for the use of antithrombotic therapy in oncologic patients with atrial fibrillation (AF).

We aimed to evaluate the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists (VKAs) within patients with breast cancer. We also compared the embolic and bleeding risk, the preventive management and the incidence of events between patients with and without cancer.

Methods: It is an ambispective observational multicentric study that analysed patients with non-valvular AF treated in Oncology and Cardiology Departments in Spain in the period 2011-2018. A total of 1237 female patients with AF were enrolled: 637 with breast cancer and 599 without cancer. The incidence of thromboembolic and major bleeding events according to the antithrombotic strategy with VKAs or DOACs was evaluated in the cohort of 637 patients with cancer. Analysis were conducted using SPSS software V.22.0 and R V.3.5.1, with a two-tailed significance value of 0.05.

Results: Mean follow-up was 3.1 years. Both groups were similar in age, CHA₂DS₂-VASc and HASB-LED scores. There was no evidence that the incidence of ischemic stroke/systemic embolism differed between patients with cancer treated with AVK and DOAC after CHA₂DS₂-VASc adjustment: HR 0.91 (95% CI, 0.42 - 1.99). In addition, no significant differences in the incidence of major bleeding events were found between DOACs and VKA after adjustment for HAS-BLED score: HR 1.53 (95% CI, 0.93 - 2.53) (Figure 3). Gastrointestinal bleeding was the main source of haemorrhages in both groups (45% of bleedings among patients treated with DOACs and, 37% in VKAs group). Metastatic disease or active chemotherapy were studied as potential covariates but none of them posed any relevant change in the result.

Conclusions: Cancer patients treated with DOACs did not differ versus those treated with VKAs with regards to stroke or systemic embolism in a model adjusted for CHA₂DS₂-VASc. Neither significant differences were found for bleeding events in a model adjusted for baseline HASBLED.





7002-11 - LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES Y SU ESCASO USO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Ana Pardo Sanz, Luis Miguel Rincón Díaz, Susana del Prado Díaz, Juan Manuel Monteagudo Ruiz, Álvaro Marco del Castillo, María Plaza Martín, Marcelo Sanmartín Fernández y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El cáncer causa un estado protrombótico a la vez que una mayor predisposición al sangrado. Las escalas de riesgo (CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED) no han sido validadas en esta población y su uso podría suponer una estimación errónea del riesgo. Nuestro objetivo es comparar eventos embólicos, hemorrágicos y tratamiento de anticoagulación en pacientes oncológicos y controles.

Métodos: Se recogieron datos clínicos y terapéuticos de 81 pacientes con cáncer de mama (CM) y fibrilación auricular (FA). El estudio se ciñó a CM, porque presentan una supervivencia larga que permite evaluar eventos a largo plazo. Se excluyó a las pacientes con FA valvular. Esta muestra se comparó con 72 pacientes sin cáncer, con un perfil de riesgo basal similar al de CM en edad, CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, seguimiento, etc., sin diferencias significativas en ninguna variable salvo función hepática alterada, más frecuente en CM (13,4 frente a 1,4%).

Resultados: La edad media fue 75,7 ± 8,2 años, con una mediana de seguimiento de 3,8 años; 80 pacientes (98,8%) tenían un CHA₂DS₂-VASC ≥ 2, y la anticoagulación se inició en un 86,8% de ellas. El CHA₂DS₂-VASC medio en el grupo CM fue de 4,5 ± 1,4 y HAS-BLED 2,7 ± 1,3. Se comparó esta muestra con 72 pacientes sin cáncer, con una media de edad de 75,9 ± 9,3 años y una mediana de seguimiento de 4,2 años. Un 97,2% de los controles tenía CHA₂DS₂-VASC ≥ 2, y se inició anticoagulación en un 91,6% de ellos. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron el tratamiento inicial en un 71,4% de CM y en un 62% del grupo control. El control del INR no mostró diferencias significativas entre los grupos. El INR lábil se definió como tiempo en rango terapéutico (2-3) < 60%, y estuvo presente en un 64,6% de Ca y en un 56,8% del grupo control. A pesar del difícil control del INR en pacientes oncológicos, solo se trató con nuevos anticoagulantes (NACO) a un 12,1% de ellos, frente a un 28,2% de los controles (p = 0,02) (tabla).

Tratamiento anticoagulante en Ca mama y controles

Tratamiento inicial	Cáncer de mama (%)	Controles (%)
NACO	12,1	28,2
AVK	71,4	62
(% INR lábil)	64,6	56,8

Conclusiones: El adecuado manejo de la anticoagulación en pacientes oncológicos supone un reto terapéutico. El control del INR es difícil, pero los AVK continúan siendo la terapia más utilizada. Nuestra revisión demuestra que los NACO están infrautilizados en pacientes oncológicos. Deberíamos reconsiderar el uso de AVK en este contexto, como un primer paso para un mejor manejo de la anticoagulación en pacientes oncológicos.



6003-78 - FIBRILACIÓN AURICULAR Y CÁNCER DE MAMA: VAMOS MAL, ¿SEGUIMOS IGUAL?

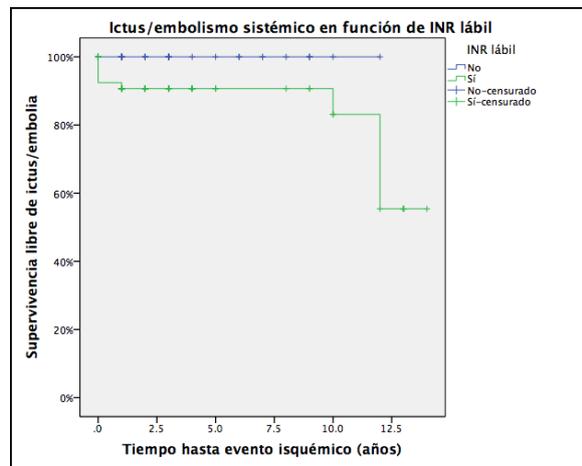
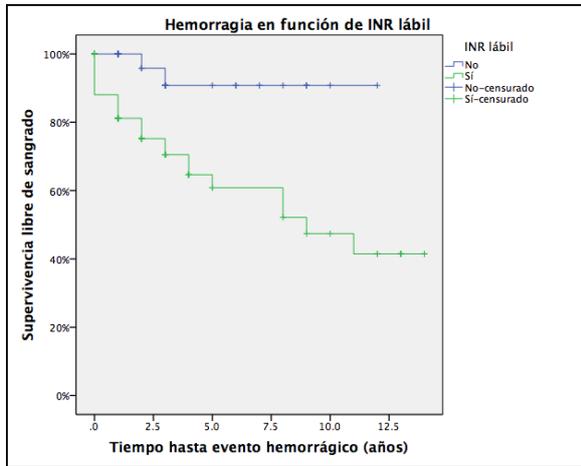
Ana Pardo Sanz, Luis Miguel Rincón Díaz, Susana del Prado Díaz y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El cáncer causa un estado protrombótico y una mayor predisposición al sangrado. Las escalas de riesgo no han sido validadas en oncológicos y su uso podría suponer una estimación errónea del riesgo. Nuestro objetivo es identificar parámetros del riesgo embólico y de sangrado en pacientes con cáncer de mama (CaM) y fibrilación auricular (FA), comparando con controles sin cáncer.

Métodos: Se recogieron datos clínicos de 81 pacientes con CaM y FA, excluyendo FA valvular. Comparamos esta muestra con 72 pacientes sin cáncer, con un perfil de riesgo basal similar. El INR lábil se definió como tiempo en rango terapéutico (2-3) < 60%. Los eventos embólicos incluyeron ictus y trombo embolias sistémicas. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragia intracranial, gastrointestinal, anemia o necesidad de transfusión.

Resultados: La edad media fue $75,7 \pm 8,2$ años, con una mediana de seguimiento de 3,8 años. 80 pacientes (98,8%) tenían un $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, y recibieron anticoagulación un 86,8%. El $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ medio del grupo CaM fue de $4,5 \pm 1,4$ y HAS-BLED $2,7 \pm 1,3$. Comparamos con 72 pacientes sin cáncer (media de edad de $75,9 \pm 9,3$ años y mediana de seguimiento de 4,2 años). Un 97,2% de los controles tenía $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, y se inició anticoagulación en un 91,6%. Se pautaron AVK en un 71,4% de CaM y en un 62% del grupo control. Se observa una tendencia hacia una mayor tasa de sangrado en pacientes tratadas con AVK que con NACO (23,9 frente a 19,4%). Si analizamos las pacientes tratadas con AVK, se observa una tendencia a que los casos (CaM) presenten con mayor frecuencia INR lábil (64,6 frente a 56,8%). Presentar un control lábil del INR se asoció con un mayor riesgo de sangrado (HR 6,9; IC95%, 0,9-53,3), y mayor riesgo de eventos isquémicos (HR 39). A pesar de la mayor prevalencia de INR lábil en el grupo CaM y un elevado riesgo hemorrágico basal recibieron AVK en un porcentaje superior a los controles.



Curva K-M de supervivencia para sangrado y eventos embólicos

Conclusiones: Las pacientes con CaM y FA representan una población de alto riesgo y el manejo de la anticoagulación es complejo. La labilidad del INR se asocia a más riesgo embólico y de sangrado. Aún así, los AVK son la terapia más utilizada en oncológicos, y más que en los controles. Los NACO podrían estar infrautilizados en ellos y debería reconsiderarse el uso de AVK en ellos para un mejor manejo de la anticoagulación, especialmente en casos con difícil control del INR.



7003-4 - FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: ¿MOTIVO O EXCUSA PARA NO ANTICOAGULAR?

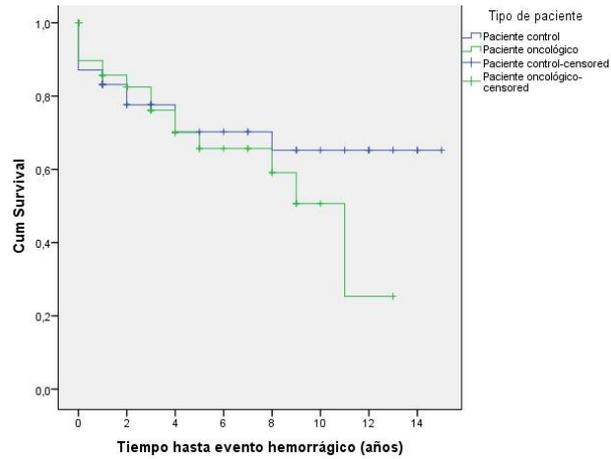
Luis Miguel Rincón Díaz, Ana Pardo Sanz, Susana del Prado Díaz, Álvaro Marco del Castillo, Juan Manuel Monteagudo Ruiz, Vanesa Cristina Lozano Granero, Marina Pascual Izco y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El cáncer causa un estado protrombótico a la vez que una mayor predisposición al sangrado. Las escalas de riesgo (CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED) no han sido validadas en esta población y su uso podría suponer una estimación errónea del riesgo. Nuestro objetivo es identificar los parámetros que predicen el riesgo de sangrado en pacientes con cáncer de mama (CM) y fibrilación auricular (FA).

Métodos: Se recogieron datos clínicos y terapéuticos de 81 pacientes con CM y FA. El estudio se ciñó a CM, porque presentan una supervivencia larga que permite evaluar eventos a largo plazo. Las pacientes con FA valvular fueron excluidas. Comparamos esta muestra con 72 pacientes sin cáncer, con un perfil de riesgo basal similar al de CM en edad, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, seguimiento, etc., sin diferencias significativas en ninguna variable salvo función hepática alterada, más frecuente en CM (13,4 frente a 1,4%).

Resultados: La edad media fue 75,7 ± 8,2 años, con una mediana de seguimiento de 3,8 años. 80 pacientes (98,8%) tenían un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, y la anticoagulación se inició en un 86,8% de ellas. El CHA₂DS₂-VASc medio en el grupo CM fue de 4,5 ± 1,4 y HAS-BLED 2,7 ± 1,3. Comparamos esta muestra con 72 pacientes sin cáncer, con una media de edad de 75,9 ± 9,3 años y una mediana de seguimiento de 4,2 años. Un 97,2% de los controles tenía CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, y se inició anticoagulación en un 91,6% de ellos. Los AVK fueron el tratamiento inicial en un 71,4% de CM y en un 62% del grupo control. El control del INR no mostró diferencias significativas entre los grupos. INR lábil se definió como tiempo en rango terapéutico (2-3) < 60%, y estuvo presente en un 64,6% de CM y en un 56,8% del grupo control. Los eventos de sangrado incluyeron hemorragia intracraneal, gastrointestinal, epistaxis, anemia con una caída de hemoglobina de > 2 g/dl o necesidad de transfusión. Presentó algún evento hemorrágico un 24,7% de las pacientes con CM y un 25% de los controles, sin diferencias significativas (p = 0,969) (figura).



Curva KM para eventos hemorrágicos en grupo oncológico y grupo control.

Conclusiones: En muestras con un riesgo basal comparable, el antecedente de CM no aumentó la tasa de sangrados en el seguimiento en la muestra analizada. A pesar de que los pacientes oncológicos se consideran de alto riesgo hemorrágico, esto no implica que debamos privarles del tratamiento anticoagulante si está indicado, ya que para un perfil de riesgo basal similar no parece que presenten más sangrados que los controles.



5016-5 - ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN MUJERES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y CÁNCER DE MAMA

Ana Pardo Sanz¹, Luis Miguel Rincón Díaz¹, Alejandra Sofía Tamayo², Gregorio de Lara Delgado³, Helena Contreras¹, Andrea Rueda¹, Alejandro Cruz¹, Laia Carla Belarte Tornero¹, Andrea Martínez Cámara¹ y José Luis Zamorano Gómez¹, del ¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ²Hospital General Universitario de Elche, Elche (Alicante) y ³Hospital de Torrevieja, Alicante.

Resumen

Introducción y objetivos: El cáncer genera un estado protrombótico y predispone al sangrado. Las escalas de riesgo isquémico y hemorrágico habitualmente utilizadas en fibrilación auricular (FA) no han sido validadas en pacientes oncológicos, y podrían estimar erróneamente el riesgo. Objetivo: analizar pacientes con FA y cáncer de mama (CaM) en cuanto a riesgo isquémico y hemorrágico, y tratamiento antitrombótico pautado.

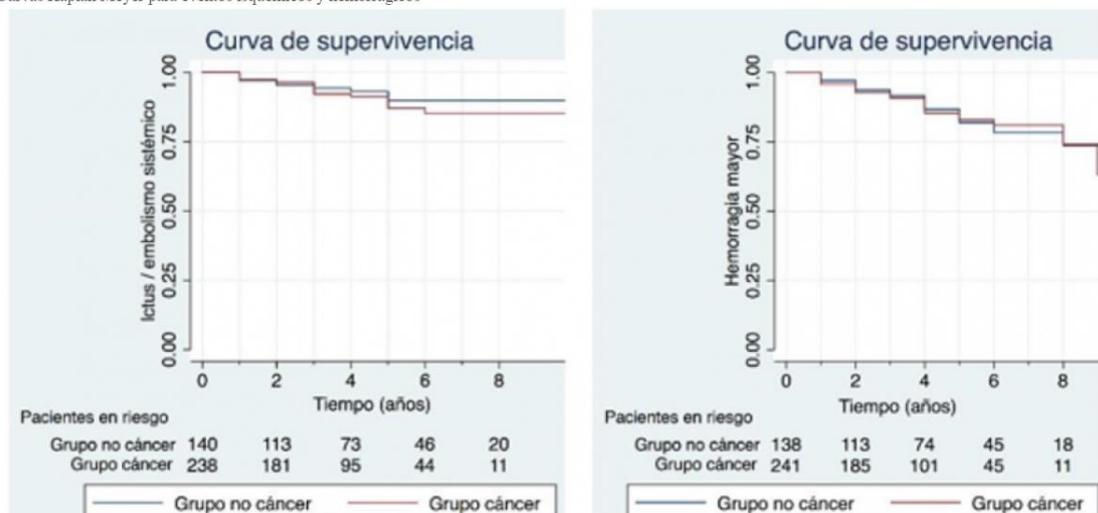
Métodos: Estudio observacional multicéntrico de pacientes con FA. Se incluyeron 465 mujeres: 312 con FA y CaM (cohorte cáncer) y 153 con FA sin cáncer (cohorte no cáncer). Se recogieron datos clínicos y terapéuticos, analizando escalas habituales de riesgo embólico y de sangrado. Se realizó seguimiento analizando eventos clínicos y tratamiento antitrombótico.

Resultados: La edad media fue de $73,86 \pm 14,16$ años, seguimiento medio $3,51 \pm 3,00$ años. Ambos grupos fueron comparables en edad y todas las escalas de riesgo, excepto HEMORR2HAGES. Un 97,4% de la muestra cumplía criterios para anticoagulación, pero un 15,5% del grupo CaM y un 11,3% del grupo no cáncer no recibieron anticoagulación ($p = 0,005$). La presencia de cáncer no se asoció con una mayor incidencia de eventos embólicos ni hemorrágicos. La utilización de anticoagulantes de acción directa fue menor en el grupo oncológico (16,4 frente a 24,9%). Las escalas de riesgo predijeron eventos por igual en ambos grupos.

Características basales de la muestra

	Grupo CaM	Grupo no cáncer	p
Edad al inicio (años)	74,17 ± 14,49	73,20 ± 13,46	0,48
Tiempo de seguimiento (años)	2,98 ± 2,56	4,58 ± 3,51	0,00
FA paroxística/persistente (%)	46,5	47,7	0,80
FA permanente (%)	53,5	52,3	0,80
Hipertensión (%)	89,4	84,3	0,11
Diabetes mellitus (%)	31,1	33,3	0,67
Antecedente IAM (%)	6,1	20,3	0,00
Antecedente ICC (%)	47,8	49	0,79
Antecedente ictus (%)	14,1	12,4	0,61
Antecedente de sangrado (%)	10,3	12,4	0,48
Antecedente TEP (%)	4,5	1,3	0,77
Función hepática alterada (%)	11,9	2	0,00
Función renal alterada (%)	22,1	20,3	0,69
INR lábil (%)	45,3	44,6	0,91
CHA ₂ DS ₂ -VASc (media)	4,48 ± 1,45	4,46 ± 1,54	0,86
HASBLED (media)	2,29 ± 1,21	2,32 ± 1,29	0,79

Curvas Kaplan Meyer para eventos isquémicos y hemorrágicos



Conclusiones: La presencia de CaM en pacientes con FA no se asoció a mayor riesgo isquémico ni hemorrágico, por lo que la estrategia antitrombótica debería plantearse siguiendo las guías clínicas de la población general.



Diferencias en la estrategia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular y cáncer de mama

Autores

Ana Pardo Sanz¹, Luis Miguel Rincón Díaz¹, Laia Carla Belarte Tornero², Helena Contreras³, Gregorio de Lara Delgado⁴, Alejandra Sofía Tamayo Obregón⁵, Alejandro Cruz Utrilla⁶, Sergio Huertas Nieto⁷, Paula Guedes Ramallo⁵, Susana del Prado Díaz¹, Juan José Portero Portaz⁸, Luisa Salido Tahoces¹, María Plaza Martín¹, Álvaro Marco del Castillo¹ y José Luis Zamorano Gómez¹ de ¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ²Hospital del Mar, Barcelona, ³Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ⁴Hospital de Torrevieja (Alicante), ⁵Hospital General Universitario de Elche (Alicante), ⁶Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid y ⁸Complejo Hospitalario Universitario, Albacete

Contenido

Introducción

El balance entre el riesgo embólico y hemorrágico supone un reto en pacientes oncológicos que requieren anticoagulación. No hay recomendaciones específicas con respecto al tratamiento antitrombótico en pacientes con cáncer y fibrilación auricular (FA).

Objetivo: comparar el tratamiento antitrombótico utilizado en una población similar con y sin cáncer.

Métodos

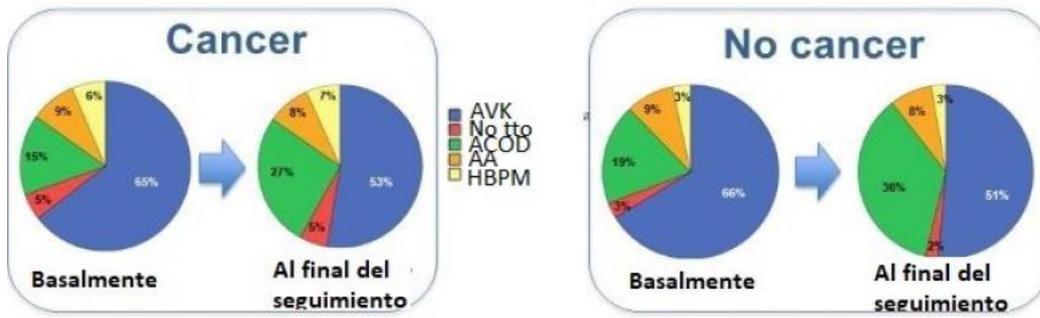
Se trata de un estudio ambispectivo observacional y multicéntrico que analiza pacientes con FA no valvular tratados en consultas externas de Oncología y Cardiología en el período de 2011-2018. Se incluyeron un total de 1237 mujeres con FA: 638 con cáncer de mama y 599 sin cáncer. El análisis estadístico se realizó con SPSS V.22.0.

Resultados

El seguimiento medio fue de 3.1 años. Ambos grupos fueron similares en edad, CHA2DS2-VASc y HASB-LED. Al inicio, recibían tratamiento anticoagulante un 85% de las pacientes con cáncer y un 86% de las pacientes sin cáncer. En su mayoría el tratamiento pautado fueron antagonistas de vitamina K (AVK) (65% vs 66%, respectivamente). Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) eran la segunda opción más frecuente. Un 9% de los pacientes en ambos grupos recibían tratamiento antiplaquetario. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se utilizaban más en pacientes con cáncer (5,0% vs 2,8%). Una parte de la muestra no recibía tratamiento antitrombótico (6,4% vs 3,3%). A lo largo del seguimiento, un 75,3% de los pacientes continuó el mismo tratamiento, y en el resto se realizó algún cambio. El cambio más frecuente fue de AVK a ACOD en ambos grupos. Se observó un aumento de casi dos veces más en el uso de ACOD en ambos grupos al final del seguimiento, de 15,4% a 26,7% en el grupo con cáncer y de 18,7% a 35,7% en las pacientes sin cáncer. Se observó una disminución en el seguimiento en cuanto al uso de antiplaquetarios, HBPM y no tratamiento en el grupo de pacientes sin cáncer, en contraste con el grupo cáncer que permaneció estable.

Conclusiones

El uso de ACOD es más frecuente en pacientes sin cáncer frente a pacientes con cáncer de mama, y ha aumentado en el tiempo. Es relativamente frecuente el uso inadecuado de fármacos antiplaquetarios como prevención antitrombótica en pacientes con FA, con y sin cáncer.



Tratamiento antitrombótico