

Artículo original

Riesgo hemorrágico y embólico de los pacientes con fibrilación auricular y cáncer



Sergio Raposeiras-Roubín^{a,b,*}, Emad Abu-Assi^a, Tamara Fernández Sanz^c, Cristina Barreiro Pardal^d, Isabel Muñoz Pousa^a, María Melendo Viu^a, Pablo Domínguez Erquicia^a, Ana Ledo Piñeiro^a, Andrea Lizancos Castro^a, Inmaculada González Bermúdez^a, Xavier Rosselló^{b,e}, Borja Ibáñez^{b,f} y Andrés Íñiguez Romo^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^b Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^c Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Servicio de Anestesia, Hospital Montecelo, Pontevedra, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 23 de marzo de 2022

Aceptado el 19 de agosto de 2022

On-line el 21 de diciembre de 2022

Palabras clave:

Fibrilación auricular
Cáncer
Embolia
Hemorragia
Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: El impacto del cáncer en los eventos de los pacientes con fibrilación auricular (FA) no está claro. El objetivo de este estudio es evaluar cómo el cáncer influye en el riesgo de eventos embólicos y hemorrágicos de los pacientes con FA.

Métodos: Conformaron la población del estudio 16.056 pacientes de un área sanitaria española diagnosticados de FA entre 2014 y 2018. De ellos, 1.137 (7,1%) tenían antecedentes de cáncer. Durante una mediana de seguimiento de 4,9 años, se evaluó mediante un análisis de riesgos competitivos la relación entre el cáncer y las embolias y hemorragias.

Resultados: No se detectó asociación entre un mayor riesgo de eventos embólicos y cáncer en general (sHR = 0,73; IC95%, 0,41-1,26). Sin embargo, el cáncer se asoció con un mayor riesgo hemorrágico, aunque solo en pacientes con cáncer activo (sHR = 1,42; IC95%, 1,20-1,67) o radioterapia previa (sHR = 1,40; IC95%, 1,19-1,65). Las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED mostraron un rendimiento subóptimo para predecir el riesgo, respectivamente, embólico y hemorrágico (estadístico $c < 0,50$) de los pacientes no anticoagulados con cáncer activo. La relación entre el aumento de las hemorragias y la disminución de las embolias con anticoagulación fue similar en pacientes con y sin cáncer (5,6 frente a 7,8; $p < 0,001$).

Conclusiones: El cáncer no se asoció con un mayor riesgo de eventos embólicos en pacientes con FA, solo con un mayor riesgo de hemorragia. Sin embargo, el cáncer activo empeoró la capacidad predictiva de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED para predecir eventos en pacientes no anticoagulados.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Bleeding and embolic risk in patients with atrial fibrillation and cancer

ABSTRACT

Introduction and objectives: The impact of cancer on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation (AF) is unclear. The aim of this study was to assess how cancer influences the prediction and risk of embolic and hemorrhagic events in patients with AF.

Methods: The study population comprised 16 056 patients from a Spanish health area diagnosed with AF between 2014 and 2018. Of these, 1137 (7.1%) had a history of cancer. During a median follow-up of 4.9 years, we assessed the relationship between cancer and bleeding and embolic events by competing risk analysis, considering death as a competing risk.

Results: No association was detected between an increased risk of embolic events and cancer overall (sHR, 0.73; 95%CI, 0.41-1.26), active cancer, or any subgroup of cancer. However, cancer was associated with an increased risk of bleeding, although only in patients with active cancer (sHR, 1.42; 95%CI, 1.20-1.67) or prior radiotherapy (sHR, 1.40; 95%CI, 1.19-1.65). Both the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores showed suboptimal performance to predict embolic and bleeding risk (c -statistic < 0.50), respectively, in nonanticoagulated patients with active cancer. The ratio between the increase in bleeding and the decrease in embolisms with anticoagulation was similar in patients with and without cancer (5.6 vs 7.8; $P < .001$).

Keywords:

Atrial fibrillation
Cancer
Embolism
Bleeding
Mortality

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raposeiras26@hotmail.com (S. Raposeiras-Roubín).

@S_Raposeiras

Conclusions: Cancer was not associated with an increased risk of embolic events in AF patients, only with an increased risk of bleeding. However, active cancer worsened the ability of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to predict embolic and bleeding events, respectively, in nonanticoagulated patients.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

FA: fibrilación auricular

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, 1 de cada 5 personas presenta un cáncer a lo largo de la vida¹. Por fortuna, los avances recientes en la detección, el diagnóstico y el tratamiento de muchos cánceres han conducido a una disminución progresiva de la mortalidad. Muchos pacientes oncológicos viven 5 años o más después del diagnóstico inicial, y ello conduce a un aumento de la atención prestada a sus necesidades médicas y psicológicas a largo plazo. Según los datos de la *International Agency for Research on Cancer*, en 2020 habrá en el mundo más de 50 millones de personas que vivan con un diagnóstico de cáncer realizado en los 5 años anteriores¹.

Estudios recientes han puesto de relieve que los pacientes con antecedentes de cáncer tienen el doble de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular que los pacientes sin cáncer². La fibrilación auricular (FA) es una comorbilidad cardiovascular frecuente en los pacientes con cáncer³, y la presencia conjunta de estos dos trastornos plantea varios retos clínicos. Las tasas de prevalencia de la FA varían notablemente de un estudio a otro, dependiendo de si se han centrado en pacientes con cáncer activo, pacientes con antecedentes de cáncer o pacientes a los que se practica una intervención quirúrgica oncológica. En el estudio REGARDS³, los pacientes con cáncer presentaron una probabilidad de tener FA un 20% superior a la de los pacientes sin cáncer, y se alcanzó una prevalencia de FA del 15%. Dado que muchos cánceres interactúan con la cascada de la coagulación, el uso de tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA y cáncer puede resultar difícil, dados los cambios impredecibles que puede haber en el riesgo de trombotosis y de hemorragia^{4,5}. Con objeto de facilitar la toma de decisiones en este dilema clínico, sería de gran utilidad proporcionar información sobre cómo influye un diagnóstico previo de cáncer en el riesgo de episodios embólicos y hemorrágicos en los pacientes con FA. Así pues, llevamos a cabo el presente estudio teniendo en cuenta la influencia de la actividad, el tiempo, el estadio y el tratamiento del cáncer en el riesgo embólico y hemorrágico de los pacientes con FA.

MÉTODOS

Población del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo basado en un registro en el que se incluyó a todos los pacientes consecutivos (n = 16.202) con un diagnóstico de FA entre enero de 2014 y enero de 2018 en el área sanitaria de Vigo, Galicia, (registro *CardioCHUVI-AF*; identificador de ClinicalTrials.gov: NCT04364516).^{6,7} Se excluyó a los pacientes en los que faltaban datos basales o de seguimiento (n = 146); por consiguiente, la cohorte final la formaron 16.056 pacientes con FA. El estudio se llevó a cabo

cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación local (Comité Autónomo de Ética de Investigación de Galicia, código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258). Dado el carácter retrospectivo y de base poblacional del estudio, el comité de ética no consideró necesario un consentimiento informado.

Participación de los pacientes y del público

Los pacientes y el público no participaron en ningún modo en el estudio.

Diagnóstico del cáncer

El cáncer se definió como cualquier enfermedad neoplásica maligna diagnosticada antes de la evaluación del paciente respecto a la FA, e incluyó los tumores sólidos y los cánceres hemáticos. Las neoplasias mieloproliferativas, así como el cáncer cutáneo distinto del melanoma, los tumores benignos y las lesiones precancerosas *in situ* (por ejemplo, displasia de alto grado), no se incluyeron en este análisis, dado que se preveía que tuvieran una trascendencia clínica baja durante el horizonte temporal del estudio. Los cánceres se clasificaron según su actividad, estadio y ubicación. El cáncer activo se definió según la definición más reciente propuesta por el Comité Científico y de Estandarización de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, como cáncer diagnosticado en los 6 meses previos a la evaluación médica realizada por la FA, cáncer con progresión local, metástasis o falta de remisión completa en los últimos 6 meses, y pacientes tratados con una terapia específica para el cáncer en los 6 meses previos⁸. La determinación del estadio se basó en la clasificación del *American Joint Committee on Cancer*⁹. Además, se clasificaron los tipos de cáncer según la afectación anatómica y sistémica primaria, incluyendo tan solo las localizaciones en las que la frecuencia del cáncer fue de ≥ 40 pacientes ($\geq 3,5\%$ del total de cánceres en nuestro estudio).

Criterios de valoración

Los criterios de valoración principales fueron los episodios embólicos y hemorrágicos durante el seguimiento. Los episodios embólicos se definieron en función de las definiciones de eventos cardiovasculares y de ictus para los ensayos clínicos establecidas por la *Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative* y la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos¹⁰. Los episodios hemorrágicos fueron las hemorragias mayores y las hemorragias no mayores de trascendencia clínica, definidas según lo establecido por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*^{11,12}.

Análisis estadístico

Utilizamos modelos de riesgo de subdistribución proporcional de Fine-Gray para estimar la asociación del cáncer con los episodios embólicos y hemorrágicos. La muerte se consideró un riesgo competidor. Las estimaciones del efecto se presentaron

Tabla 1

Características iniciales de la población del estudio y comparación de los pacientes con y sin cáncer

Características iniciales	Con cáncer n = 1137	Sin cáncer n = 14.919	p	Cáncer activo n = 313	Cáncer previo n = 824	p
Edad, años	77,9 ± 9,2	75,7 ± 10,8	< 0,001	76,9 ± 9,8	78,2 ± 8,9	0,037
Sexo femenino	419 (36,9)	7795 (52,2)	< 0,001	114 (36,4)	305 (37,0)	0,853
Índice de masa corporal, kg/m ²	29,7 ± 4,6	30,3 ± 4,8	< 0,001	30,0 ± 4,8	29,6 ± 4,4	0,181
Tabaquismo actual	44 (3,9)	763 (5,1)	0,064	14 (4,5)	30 (3,6)	0,516
Consumo de alcohol intenso ^a	250 (22,0)	2712 (18,2)	0,001	71 (22,7)	179 (21,7)	0,727
Hipertensión	866 (76,2)	10 576 (70,9)	< 0,001	242 (77,3)	624 (75,7)	0,575
Dislipidemia	530 (46,6)	7231 (48,5)	0,228	150 (47,9)	380 (46,1)	0,585
Diabetes mellitus	281 (24,7)	2780 (17,3)	< 0,001	81 (25,9)	200 (24,3)	0,575
Ictus previo	98 (8,6)	908 (6,1)	0,001	29 (9,3)	69 (8,4)	0,632
Enfermedad arterial periférica	73 (6,4)	490 (3,3)	< 0,001	27 (8,6)	46 (5,6)	0,061
Enfermedad coronaria	159 (14,0)	1507 (10,1)	< 0,001	39 (12,5)	120 (14,6)	0,361
Ingreso previo por insuficiencia cardíaca	121 (10,6)	1208 (8,1)	0,003	28 (8,9)	93 (11,3)	0,253
FEVI ≤ 40%	60 (5,3)	790 (5,3)	0,979	6 (1,9)	54 (6,6)	0,002
Deterioro cognitivo ^b	71 (6,2)	1178 (7,9)	0,045	19 (6,1)	52 (6,3)	0,881
Malnutrición moderada-grave ^c	84 (7,4)	730 (4,9)	< 0,001	24 (7,7)	60 (7,3)	0,824
EPOC	185 (16,3)	1655 (11,1)	< 0,001	54 (17,3)	131 (15,9)	0,581
FGe < 60 ml/min/1,73 m ² ^d	348 (30,6)	4182 (28,0)	0,063	105 (33,5)	243 (29,5)	0,185
Ingreso previo por hemorragia	107 (9,2)	767 (5,1)	< 0,001	37 (11,8)	69 (8,4)	0,074
Anemia ^e	288 (25,3)	2830 (19,0)	< 0,001	93 (29,7)	195 (23,7)	0,036
Tipo de FA			0,012			0,528
Paroxística	223 (19,6)	2451 (16,4)		68 (21,7)	155 (18,8)	
Persistente	241 (21,2)	3493 (23,4)		66 (21,1)	175 (21,2)	
Permanente	673 (59,2)	8875 (60,2)		179 (57,2)	494 (60,0)	
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC, puntos	3,5 ± 1,5	3,2 ± 1,5	< 0,001	3,4 ± 1,5	3,5 ± 1,4	0,300
0 puntos	16 (1,4)	553 (3,7)		6 (1,9)	10 (1,2)	
1 puntos	83 (7,3)	1370 (9,2)	< 0,001	28 (8,9)	55 (6,7)	0,270
≥ 2 puntos	1038 (91,3)	12.996 (87,1)		279 (89,1)	759 (92,1)	
Puntuación HAS-BLED, puntos	3,0 ± 1,2	2,6 ± 1,2	< 0,001	3,0 ± 1,2	2,9 ± 1,2	0,199
< 3 puntos	413 (36,3)	7202 (48,3)	< 0,001	106 (33,9)	307 (37,3)	0,288
≥ 3 puntos	724 (63,7)	7717 (51,7)		207 (66,1)	517 (62,7)	
Anticoagulación	851 (74,8)	11.306 (75,8)	0,478	227 (72,5)	624 (75,7)	0,266
Tipo de anticoagulante			< 0,001			0,080
AVK	694 (81,6)	9717 (85,9)		180 (57,5)	514 (62,4)	
ACOD	126 (14,8)	1436 (12,7)		33 (10,5)	93 (11,3)	
Heparina	31 (3,6)	153 (1,4)		14 (4,5)	17 (2,1)	
Tratamiento antiagregante plaquetario	260 (22,9)	2851 (19,1)	0,002	74 (23,6)	186 (22,6)	0,701

IECA/ARA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; FA, fibrilación auricular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACOD, anticoagulante oral directo; FGe: filtración glomerular estimada; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; AVK, antagonista de la vitamina K. Los datos se expresan en forma de número (%) o de media ± desviación estándar.

^a Definido por el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* como el consumo de ≥ 4 bebidas alcohólicas en cualquier día o el de ≥ 14 bebidas alcohólicas por semana en los varones, o el consumo de ≥ 3 bebidas alcohólicas en cualquier día o de ≥ 7 bebidas alcohólicas por semana en las mujeres, durante el mes anterior.

^b Equivalente a la demencia moderada a grave, definida como un deterioro cognitivo entre los estadios 5 y 7 de la *Reisberg Global Deterioration Scale*, lo cual corresponde a los estadios ≥ 5 de la escala *Functional Assessment Staging*.

^c Basado en una puntuación CONUT (*Controlling Nutritional status*) ≥ 5 puntos.

^d Filtración glomerular estimada según la ecuación de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

^e Definida según la Organización Mundial de la Salud como una concentración de hemoglobina < 12,0 g/dl en las mujeres y < 13,0 g/dl en los varones.

mediante valores de HR de subdistribución (sHR) junto con los intervalos de confianza del 95% (IC95%). La incidencia de ambos criterios de valoración se calculó con el empleo de curvas de incidencia acumulada ponderadas. En todos los análisis se aplicó un ajuste según las variables de edad, sexo, puntuación CHA₂DS₂-VASC, puntuación HAS-BLED y tratamiento anticoagulante. Complementamos nuestro análisis con un análisis de emparejamiento por puntuación de propensión. Para el emparejamiento de los pacientes utilizamos el criterio del vecino más próximo en una relación 1:1 con un margen de 0,1. Se obtuvo una población emparejada de 2270 pacientes (1135 con cáncer y 1135 sin cáncer)

(*tabla 1 del material adicional*). Tras el emparejamiento mediante puntuación de propensión, la asociación entre el cáncer y los episodios embólicos o hemorrágicos se evaluó con modelos de riesgos competidores convencionales. Se evaluó el rendimiento predictivo de las puntuaciones de riesgo incluidas mediante su capacidad de discriminación y de calibración. La discriminación se evaluó mediante el índice de concordancia (estadístico c), que refleja la medida en la que la puntuación de riesgo diferencia a los pacientes con y sin el criterio de valoración de interés. Para la calibración, se examinaron todas las medidas de ajuste global, incluida la puntuación de Brier, que se calculó mediante el

promedio de la desviación cuadrática entre el riesgo predicho y el observado. Los análisis estadísticos se realizaron con los programas informáticos STATA y R. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$.

RESULTADOS

Población del estudio y características iniciales

De los 16.056 pacientes con FA, 1.137 (7,1%) tenían un diagnóstico actual o previo de cáncer. Del total de cánceres, 313 (27,5%) eran cánceres activos (figura 1 del material adicional). Un total de 419 (36,9%) se encontraban en estadios avanzados (III-IV), con metástasis en 86 pacientes (7,6%). Las ubicaciones más frecuentes del cáncer fueron la de próstata ($n = 339$; 29,8%), seguida de las de colon-recto ($n = 192$; 16,9%), mama ($n = 155$; 13,6%), riñón-vejiga urinaria ($n = 93$; 8,2%), sangre ($n = 63$; 5,5%) y pulmón ($n = 42$; 3,7%). Se trató con radioterapia a 344 pacientes (30,3%), y 234 pacientes (20,6%) recibieron quimioterapia (puede consultarse información más detallada en las tablas 2 y 3 del material adicional). En la tabla 1 se muestran las características iniciales de la población del estudio, comparando a los pacientes con cáncer con los pacientes sin cáncer.

Estratificación del riesgo en los pacientes con fibrilación auricular y cáncer

A diferencia de lo observado en los pacientes no oncológicos, no se detectó un aumento progresivo de la tasa de episodios

embólicos y hemorrágicos en los pacientes con cáncer a medida que aumentaban las puntuaciones CHA_2DS_2-VASc y $HAS-BLED$, respectivamente (figura 2 del material adicional). Ninguno de los pacientes con cáncer y una puntuación CHA_2DS_2-VASc de 0 presentó episodios embólicos; sin embargo, con una puntuación $CHA_2DS_2-VASc = 1$, los pacientes con un cáncer activo no anticoagulados tuvieron aún más episodios que los pacientes con una puntuación $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ (figura 1). En relación con la puntuación $HAS-BLED$, los pacientes con cáncer y un riesgo bajo de hemorragia (puntuación $HAS-BLED < 3$) presentaron unas tasas de hemorragia similares a las de los pacientes sin cáncer y con un riesgo hemorrágico alto (puntuación $HAS-BLED \geq 3$) (figura 1). El rendimiento de las 2 puntuaciones de riesgo se resume en la tabla 2. La discriminación proporcionada tanto por la puntuación CHA_2DS_2-VASc como por la puntuación $HAS-BLED$ fue óptima y similar ($p > 0,05$) entre los pacientes con cáncer previo y los que no tenían cáncer, pero fue mala en los pacientes no anticoagulados con un cáncer activo (estadístico c 0,40 y 0,48 para la puntuación CHA_2DS_2-VASc y la puntuación $HAS-BLED$, respectivamente).

Resultados clínicos en los pacientes con y sin cáncer

Un total de 3.846 pacientes fallecieron (un 38,9% por un trastorno cardiovascular) durante una mediana de seguimiento de 4,9 años (rango intercuartílico, 2,8-5,9 años). Se documentaron episodios embólicos en 1464 pacientes (9,1%) y episodios hemorrágicos en 5595 (34,8%; 1402 fueron de hemorragia mayor).

Tras un ajuste respecto a edad, sexo, puntuación CHA_2DS_2-VASc , puntuación $HAS-BLED$ y tratamiento anticoagulante, el

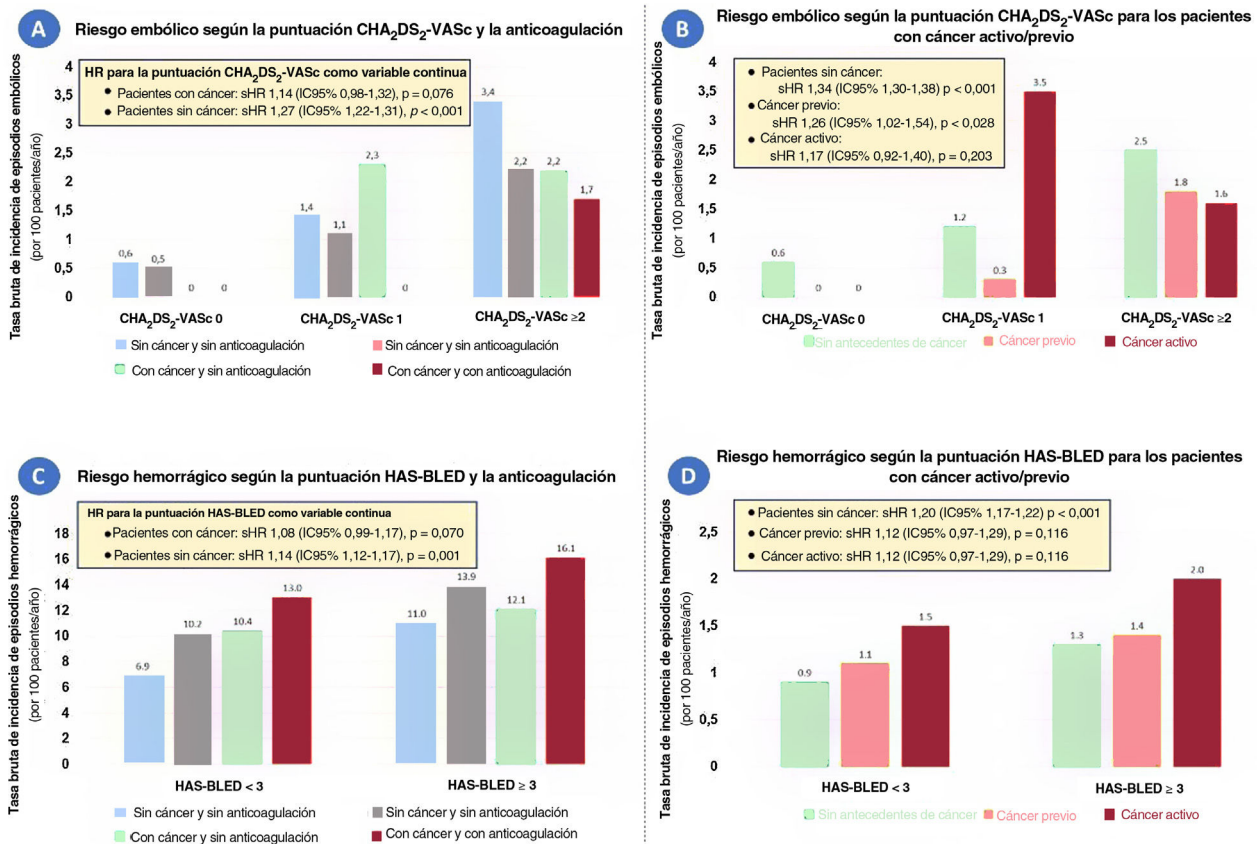


Figura 1. Riesgo embólico y hemorrágico según las puntuaciones CHA_2DS_2-VASc y $HAS-BLED$, respectivamente, en pacientes con fibrilación auricular con y sin cáncer, diferenciando a los pacientes con un cáncer previo o un cáncer activo. Tasas brutas de episodios embólicos en pacientes anticoagulados en comparación con los no anticoagulados (A) y en los pacientes con un cáncer previo o activo (B). Tasas brutas de episodios hemorrágicos en pacientes anticoagulados en comparación con los no anticoagulados (C) y en los pacientes con un cáncer previo o activo (D).

Tabla 2

Rendimiento de las puntuaciones CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en la predicción de los episodios embólicos y hemorrágicos, respectivamente, en pacientes con y sin cáncer, según el estado de anticoagulación

Grupos	CHA ₂ DS ₂ -VASc				HAS-BLED			
	Discriminación		Calibración		Discriminación		Calibración	
	Estadístico C	IC95%	Puntuación de Brier	IC95%	Estadístico C	IC95%	Puntuación de Brier	IC95%
Sin cáncer								
Total de pacientes	0,61	0,59-0,63	0,03	0,03-0,04	0,56	0,55-0,58	0,15	0,12-0,17
<i>Anticoagulación</i>								
Sí	0,58	0,55-0,61	0,04	0,03-0,05	0,55	0,54-0,56	0,16	0,14-0,18
No	0,70	0,67-0,74	0,05	0,04-0,06	0,57	0,55-0,60	0,11	0,09-0,13
Total con cánceres								
Total de pacientes	0,64	0,56-0,72	0,03	0,02-0,04	0,56	0,52-0,60	0,17	0,15-0,19
<i>Anticoagulación</i>								
Sí	0,64	0,54-0,74	0,03	0,02-0,05	0,56	0,52-0,61	0,18	0,16-0,20
No	0,51	0,36-0,65	0,05	0,02-0,07	0,48	0,39-0,56	0,15	0,12-0,19
Cáncer activo								
Total de pacientes	0,61	0,50-0,73	0,05	0,03-0,08	0,55	0,48-0,62	0,19	0,16-0,22
<i>Anticoagulación</i>								
Sí	0,62	0,48-0,76	0,06	0,03-0,09	0,55	0,47-0,64	0,20	0,17-0,23
No	0,40	0,27-0,54	0,05	0,01-0,09	0,48	0,34-0,63	0,16	0,11-0,22
Cáncer previo								
Total de pacientes	0,66	0,56-0,77	0,02	0,01-0,03	0,56	0,51-0,60	0,17	0,14-0,19
<i>Anticoagulación</i>								
Sí	0,65	0,52-0,79	0,02	0,01-0,04	0,56	0,51-0,62	0,17	0,15-0,19
No	0,70	0,50-0,89	0,02	0,00-0,05	0,47	0,36-0,58	0,15	0,11-0,19

cáncer no mostró una asociación con un mayor riesgo de episodios embólicos (sHR = 0,73; IC95%, 0,41-1,26; p = 0,256). La ausencia de asociación entre el cáncer y los episodios embólicos fue similar en los pacientes anticoagulados (sHR = 0,73; IC95%, 0,36-1,46; p = 0,372) y en los no anticoagulados (sHR = 0,70; IC95%, 0,28-1,79; p = 0,459). Después de analizar los resultados según la actividad, el estadio, la presencia de metástasis, el uso de quimioterapia o radioterapia y la ubicación, no observamos una asociación significativa entre el cáncer y el riesgo embólico (tabla 3). Sin embargo, en comparación con los pacientes sin cáncer, los pacientes con cáncer presentaron un riesgo hemorrágico superior (sHR para el total de hemorragias, 1,18; IC95%, 1,07-1,30; p = 0,001), que fue coherente en los pacientes anticoagulados (sHR = 1,15; IC95%, 1,03-1,29; p = 0,014) y en los no anticoagulados (sHR = 1,28; IC95%, 1,02-1,60; p = 0,031). El aumento del riesgo de hemorragia se debió principalmente al cáncer activo (sHR = 1,42; IC95%, 1,20-1,67; p < 0,001). La radioterapia mostró también una asociación con un mayor riesgo hemorrágico (sHR = 1,19; IC95%, 1,07-1,33; p = 0,002), y las localizaciones más frecuentes del cáncer en los pacientes tratados con radioterapia fueron la próstata (24,8%), el tracto gastrointestinal (23,8%) y las vías urinarias (11,1%). La información relativa a la ubicación del cáncer y el riesgo hemorrágico se presenta en la tabla 4. La ausencia de asociación entre el cáncer y la embolia, y la asociación entre el cáncer activo y la hemorragia, se mantuvieron tras los análisis con emparejamiento mediante puntuación de propensión (figura 2).

DISCUSIÓN

Resumen de los resultados

Analizamos la repercusión de los antecedentes de cáncer en los resultados clínicos en una muestra de base población amplia y

heterogénea de pacientes con FA. Los principales resultados de nuestro estudio fueron los siguientes: a) el riesgo de embolia en los pacientes con y sin cáncer fue similar, si bien el riesgo de hemorragia fue mayor en los pacientes con un cáncer activo; b) ni la radioterapia ni la quimioterapia aumentaron el riesgo de eventos embólicos, aunque la radioterapia sí se asocia a un aumento del riesgo hemorrágico; c) el rendimiento, tanto de la puntuación CHA₂DS₂-VASc como de la puntuación HAS-BLED en la predicción de los episodios embólicos y hemorrágicos, respectivamente, fue bajo en los pacientes con cáncer, en especial en los pacientes no anticoagulados con cáncer activo (figura 3); d) los riesgos tanto de infarto agudo de miocardio como de insuficiencia cardíaca fueron similares en los pacientes con FA con y sin cáncer, si bien los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia presentaron un riesgo de insuficiencia cardíaca considerablemente superior al de los pacientes no oncológicos; e) no se observaron diferencias de mortalidad cardiovascular entre los pacientes con FA con y sin cáncer; f) la anticoagulación fue beneficiosa tanto en los pacientes con cáncer como en los pacientes sin cáncer, con un perfil embólico-hemorrágico similar.

Cáncer y riesgo de episodios embólicos

A pesar de los enormes avances realizados en cardio-oncología en los últimos años, es poco lo que se sabe acerca del riesgo de episodios cardiovasculares en los pacientes con FA y cáncer. Dadas las anomalías de la cascada de la coagulación y el estado proinflamatorio crónico que se produce de manera secundaria a diversos cánceres, parece razonable prever un mayor riesgo de episodios embólicos y hemorrágicos en los pacientes con FA que tienen un cáncer activo⁵. En poblaciones generales sin FA, se ha observado que el cáncer se asocia a un estado protrombótico, con aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales^{12,13}. Sin embargo, aunque nuestros resultados confirman el

Tabla 3

Asociación entre el cáncer y los episodios embólicos según lo indicado por 3 análisis ajustados diferentes (grupo de referencia: pacientes sin cáncer)

Análisis de riesgos competidores ajustado ^a	Ajuste de covarianza ^b			Emparejamiento mediante PS ^c		
	sHR	IC95%	p	sHR	IC95%	p
Total de cánceres	0,73	0,41-1,26	0,256	0,80	0,51-1,24	0,325
Actividad						
Cáncer activo	1,33	0,65-2,72	0,433	1,42	0,77-2,61	0,261
Antecedentes de cáncer	0,72	0,43-1,21	0,216	0,74	0,47-1,15	0,178
Estadio						
I-II	0,71	0,41-1,23	0,228	0,79	0,51-1,24	0,301
III-IV	0,77	0,41-1,43	0,401	0,90	0,47-1,70	0,737
Metástasis						
Sí	0,88	0,39-2,02	0,771	1,01	0,42-2,43	0,971
No	0,68	0,38-1,23	0,203	0,78	0,50-1,22	0,283
Radioterapia						
Sí	0,82	0,44-1,53	0,528	0,85	0,50-1,44	0,549
No	0,65	0,35-1,21	0,176	0,77	0,47-1,26	0,299
Quimioterapia						
Sí	0,89	0,46-1,73	0,726	0,99	0,54-1,86	0,999
No	0,65	0,36-1,19	0,164	0,76	0,48-1,22	0,257
Ubicación						
Próstata	0,70	0,45-1,08	0,109	0,82	0,52-1,29	0,388
Colon-recto	0,80	0,48-1,35	0,409	0,99	0,58-1,69	0,966
Mama	0,56	0,29-1,08	0,082	0,64	0,33-1,24	0,185
Riñón-vejiga urinaria	0,82	0,39-1,74	0,606	0,96	0,45-2,05	0,912
Sangre	0,84	0,35-2,01	0,486	0,97	0,40-2,32	0,941
Pulmón	0,61	0,15-2,46	0,009	0,63	0,15-2,57	0,521

IC95%, intervalo de confianza del 95%; PS, puntuación de propensión; sHR: *subhazard ratio*.^a Muerte como riesgo competidor.^b El ajuste respecto a covariables convencionales incluyó la edad, el sexo, la puntuación CHA₂DS₂-VASc, la puntuación HAS-BLED y el tratamiento anticoagulante.^c El ajuste mediante emparejamiento según la PS analizó la relación simple entre el cáncer y la embolia tras el emparejamiento mediante PS.

aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes con cáncer, no observamos un aumento del riesgo de eventos embólicos ni de infarto agudo de miocardio en nuestra población de pacientes con FA. Aunque estos resultados pueden parecer sorprendentes y contradictorios con los de los pacientes sin FA, son coherentes con los de los pocos estudios llevados a cabo en pacientes con FA y cáncer. En un estudio prospectivo de 294.989 pacientes suecos hospitalizados por un diagnóstico primario de FA, incluidos 71.882 con cáncer, se observó que ni el diagnóstico de cáncer en general ni el de ningún cáncer específico se asociaba a un aumento del riesgo de ictus isquémico¹⁴. Este resultado es coherente con los resultados de un análisis de ámbito nacional de Dinamarca en 68.119 pacientes con FA hospitalizados (11.855 de ellos con cáncer), en el que se observó que el riesgo de complicaciones tromboembólicas fue casi el mismo en los pacientes con y sin cáncer¹⁵. Nuestro estudio amplía los resultados más allá del contexto hospitalario, al incluir no solo a pacientes hospitalizados, sino también a pacientes ambulatorios. Además, nuestros resultados están desglosados según la actividad, extensión, ubicación y tratamiento del cáncer, con resultados concordantes en todos estos casos. Sin embargo, a pesar de los ajustes multivariantes y el emparejamiento mediante puntuación de propensión, debemos tener precaución por cuanto el porcentaje de pacientes anticoagulados fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con cáncer, y ello podría haber influido en nuestros resultados. Además, a diferencia de lo ocurrido en estudios previos, nuestros resultados se basan en un análisis de riesgos competidores, con independencia del tratamiento de anticoagulación y de la puntuación CHA₂DS₂-VASc.

Cáncer y riesgo de hemorragia

Observamos un aumento del 18% en el riesgo de hemorragia en los pacientes con FA y cáncer. Sin embargo, no todos los pacientes con cáncer presentaron un aumento del riesgo de hemorragia. La relación entre el cáncer y el aumento del riesgo de hemorragia se observó solo en los pacientes con un cáncer activo y en los tratados con radioterapia. Este resultado es coherente con los de estudios previos que han mostrado una mayor incidencia de hemorragia en los pacientes con un cáncer activo debido a una enfermedad maligna subyacente, que causaba un crecimiento local invasivo y anomalías de la hemostasia¹⁴. En una cohorte de ámbito nacional de 2.435.541 pacientes con FA, el cáncer aumentó el riesgo de hemorragia mayor (HR, 1,27; IC95%, 1,26-1,28)¹⁶. La hemorragia en los pacientes oncológicos puede estar relacionada con anomalías plaquetarias cuantitativas o cualitativas que, a su vez, pueden deberse al propio cáncer subyacente o a intervenciones terapéuticas como la quimioterapia, la radioterapia o la cirugía. En nuestro estudio, la radioterapia —pero no así la quimioterapia— fue un factor predictivo potente para la hemorragia. Estos resultados podrían haberse visto influidos por la ubicación de los cánceres tratados con radioterapia, si bien se ha descrito que la aparición de telangiectasias en la mucosa irradiada constituye la principal alteración anatomopatológica causante del aumento del riesgo de hemorragia¹⁷. A diferencia de lo ocurrido en otros estudios, no se observó ninguna asociación entre la hemorragia y el estadio del cáncer o la presencia de metástasis¹⁸; sin embargo, esto podría deberse al tamaño limitado de la muestra.

Tabla 4

Asociación entre el cáncer y los episodios hemorrágicos según lo indicado por 3 análisis ajustados diferentes (grupo de referencia: pacientes sin cáncer)

Análisis de riesgos competidores ajustado ^a	Ajuste de covarianza ^b			Emparejamiento mediante PS ^c		
	sHR	IC95%	p	sHR	IC95%	p
Total de cánceres	1,18	1,07-1,30	0,001	1,16	1,02-1,33	0,028
Actividad						
Cáncer activo	1,42	1,20-1,67	< 0,001	1,40	1,16-1,69	< 0,001
Antecedentes de cáncer	1,09	0,96-1,23	0,172	1,06	0,91-1,23	0,463
Estadio						
I-II	1,22	1,08-1,38	0,002	1,18	1,02-1,38	0,031
III-IV	1,12	0,95-1,31	0,170	1,10	0,92-1,32	0,306
Metástasis						
Sí	1,07	0,74-1,55	0,706	1,09	0,75-1,58	0,664
No	1,19	1,07-1,32	0,001	1,16	1,01-1,33	0,037
Radioterapia						
Sí	1,40	1,19-1,65	< 0,001	1,39	1,15-1,68	0,001
No	1,08	0,96-1,23	0,202	1,05	0,90-1,22	0,523
Quimioterapia						
Sí	1,13	0,90-1,41	0,305	1,10	0,86-1,41	0,438
No	1,19	1,07-1,33	0,002	1,16	1,01-1,34	0,036
Ubicación						
Próstata	1,18	1,01-1,41	0,048	1,10	0,92-1,33	0,294
Colon-recto	0,95	0,74-1,22	0,710	0,86	0,66-1,11	0,238
Mama	1,14	0,87-1,52	0,341	1,02	0,76-1,37	0,884
Riñón-vejiga urinaria	1,73	1,29-2,32	< 0,001	1,62	1,21-2,18	0,001
Sangre	1,58	1,09-2,31	0,016	1,41	0,96-2,07	0,077
Pulmón	1,26	0,77-2,08	0,360	1,26	0,77-2,05	0,349

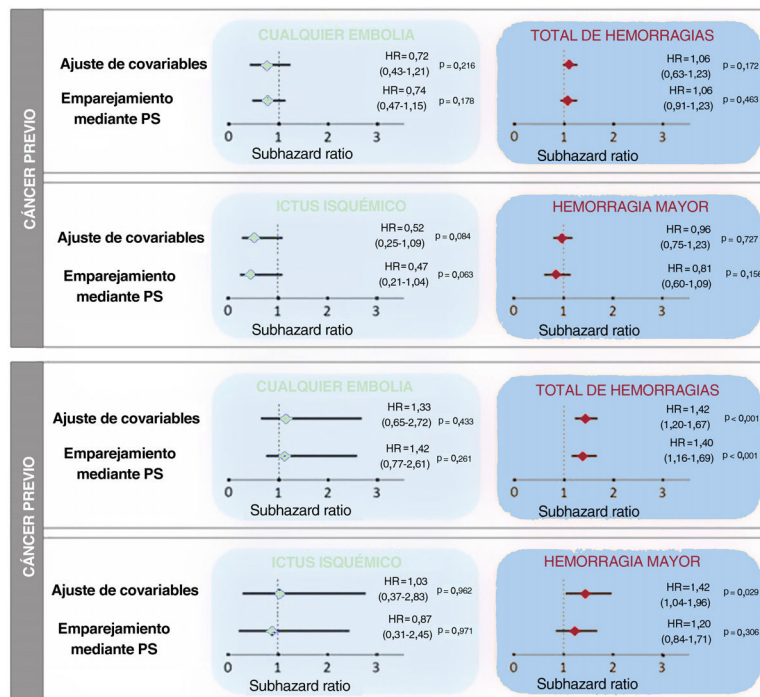
IC95%, intervalo de confianza del 95%; PS, puntuación de propensión; sHR: *subhazard ratio*.^a Muerte como riesgo competidor.^b El ajuste respecto a covariables convencionales incluyó la edad, el sexo, la puntuación CHA₂DS₂-VASc, la puntuación HAS-BLED y el tratamiento anticoagulante.^c El ajuste mediante emparejamiento según la PS analizó la relación simple entre el cáncer y la hemorragia tras el emparejamiento mediante PS.

Figura 2. Asociación entre el cáncer previo y el cáncer activo y los episodios embólicos y hemorrágicos en un análisis de riesgos competidores según 3 métodos de ajuste diferentes, tomando la muerte como riesgo competidor. El ajuste para las covariables convencionales incluyó las de edad, sexo, puntuación CHA₂DS₂-VASc, puntuación HAS-BLED y tratamiento anticoagulante. El ajuste mediante emparejamiento por PS analizó la relación simple entre el cáncer y la embolia tras el emparejamiento mediante la puntuación de propensión (PS). Se presentan los valores de *subhazard ratio* (sHR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), tomando como grupo de referencia los pacientes sin cáncer.

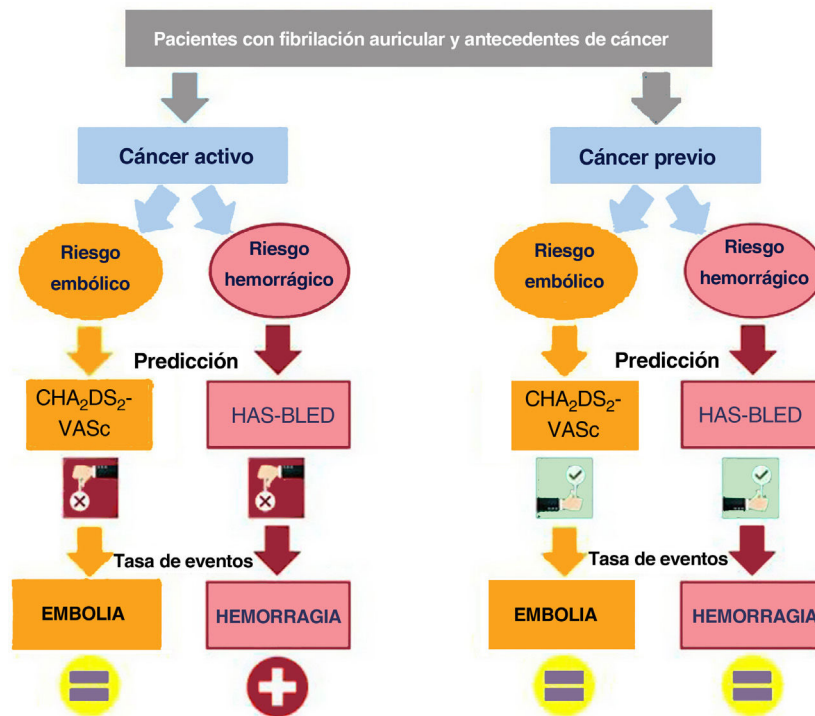


Figura 3. Figura central. Pacientes con fibrilación auricular y antecedentes de cáncer.

Consecuencias clínicas de nuestros resultados

El tratamiento de anticoagulación en los pacientes con FA y cáncer resulta especialmente difícil debido al carácter complejo de esta población¹⁹. La incertidumbre y la falta de ensayos aleatorizados de los tratamientos se reflejan en la escasez de recomendaciones basadas en la evidencia para los pacientes oncológicos con FA en las guías clínicas^{20,21}, aun cuando existe ya evidencia de estudios observacionales sobre el beneficio aportado por el tratamiento anticoagulante oral en los pacientes con FA y un cáncer activo²². Nuestros resultados tienen varias consecuencias clínicas a las que debe prestarse especial atención. En nuestro estudio, en el que participaron todos los pacientes con FA del área de salud, la tasa de anticoagulación en los pacientes con cáncer fue alta (74,8%). Otros estudios, basados en pacientes de centros oncológicos, han descrito tasas de anticoagulación oral inferiores en esa población²³. Es probable que nuestros resultados se vieran influenciados por el origen diferente de los pacientes analizados. Un resultado novedoso de nuestro estudio es el de que ni la puntuación CHA₂DS₂-VASc ni la puntuación HAS-BLED predijeron bien los episodios embólicos y hemorrágicos, respectivamente, en los pacientes con un cáncer activo. En un estudio anterior, Pastori et al.²⁴ observaron que la discriminación de la puntuación CHA₂DS₂-VASc era deficiente en los pacientes con FA y cáncer, con un estadístico *c* de entre 0,56 y 0,61, dependiendo de la localización del cáncer. Aunque en nuestro estudio la puntuación CHA₂DS₂-VASc como variable continua no tuvo valor predictivo del riesgo embólico, podría ocurrir que fuera útil como variable discreta. En este sentido, nuestros resultados sugieren que la presencia de un solo factor de riesgo de embolia (CHA₂DS₂-VASc = 1 punto) en pacientes con cáncer identifica ya a pacientes con un riesgo embólico muy alto que requerirían anticoagulación. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios para identificar qué pacientes con cáncer y FA pueden obtener un efecto beneficioso con el tratamiento anticoagulante. Por lo que respecta al riesgo de hemorragia, los pacientes con FA y cáncer, y en especial los que tienen un cáncer activo o un cáncer tratado con radioterapia,

presentan un riesgo elevado de hemorragia, con independencia de la puntuación HAS-BLED. De hecho, en nuestro estudio, un paciente con cáncer activo y una puntuación HAS-BLED < 3 tenía el mismo riesgo de hemorragia que un paciente sin cáncer con una puntuación HAS-BLED ≥ 3. De manera coherente con lo indicado por un estudio previo²⁵, observamos que la discriminación proporcionada por la puntuación HAS-BLED para la predicción de la hemorragia mayor y no mayor clínicamente trascendentes combinada era baja, incluso en los pacientes sin cáncer. Serán necesarios nuevos estudios que analicen de manera independiente el riesgo de episodios embólicos y hemorrágicos en los pacientes con cáncer, con objeto de crear nuevas puntuaciones de riesgo predictivas específicas para los pacientes con cáncer.

Limitaciones

El carácter observacional de este estudio comporta necesariamente una serie de precauciones al interpretar sus consecuencias clínicas. En primer lugar, dado que no hubo un protocolo de detección sistemática del cáncer, reconocemos que algunos pacientes pueden haber tenido una enfermedad subclínica en el momento de la evaluación de la FA y pueden haber desarrollado el cáncer en una fecha posterior. En segundo lugar, puede haber habido factores de confusión residuales no medidos que hayan influido en algunos de los resultados. En tercer lugar, el tamaño de la muestra y las tasas de episodios fueron bajos, en especial en el grupo de cáncer activo y en los pacientes con cáncer metastásico, lo cual limita la robustez del análisis y nuestra capacidad de explorar los resultados según el tipo de cáncer o según el fármaco de quimioterapia. En cuarto lugar, tan solo hubo 99 pacientes con cáncer que tuvieran una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≤ 1 (16 con una CHA₂DS₂-VASc de 0 y 83 con una CHA₂DS₂-VASc de 1); por consiguiente, es difícil llegar a conclusiones sólidas en este grupo de pacientes. Por último, al evaluar las repercusiones de la anticoagulación en los pacientes con cáncer, debemos tener precaución ya que nuestro estudio no es un ensayo clínico aleatorizado.

CONCLUSIONES

En los pacientes con FA, el cáncer podría asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia —en especial en los pacientes con cáncer activo y en los tratados con radioterapia— pero no a un aumento del riesgo de episodios embólicos. Ni la puntuación CHA₂DS₂-VASC ni la HAS-BLED mostraron un buen rendimiento en la predicción de los episodios embólicos y hemorrágicos, respectivamente, en los pacientes con FA y un cáncer activo.

FINANCIACIÓN

El registro electrónico fue financiado de forma no condicionada por Daiichi Sankyo, Pfyzer-BMS, Bayer y Boehringer Ingelheim.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron en la creación del registro CardioCHUVI-AF, hasta la fecha del análisis, y también en la redacción y revisión del presente manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERESES

S. Raposeiras-Roubín ha recibido honorarios por presentaciones y participación en consejos asesores de Amgen, Sanofi, AstraZeneca, Daichi, Pfyzer, Bayer y Boehringer.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En los pacientes en ritmo sinusal, el cáncer se asocia a un aumento del riesgo embólico y hemorrágico. Sin embargo, son pocos los estudios que han analizado la influencia del cáncer en el riesgo real de episodios embólicos y hemorrágicos o la repercusión de las puntuaciones de riesgo en su predicción.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los pacientes con FA y cáncer tienen un riesgo hemorrágico más alto que el de los pacientes sin cáncer. Sin embargo, su riesgo embólico es similar.
- A diferencia de lo que ocurre en los pacientes sin cáncer, la puntuación de riesgo CHA₂DS₂-VASC no permite predecir los episodios embólicos en los pacientes con FA y cáncer.
- La capacidad predictiva de la puntuación de riesgo HAS-BLED fue baja en los pacientes con FA con o sin cáncer.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.08.021>

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–249.
2. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J.* 2019;40:3889–3897.
3. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol.* 2015;115:1090–1094.
4. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv.* 2019;3:3770–3779.
5. Mosaria RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1336–1349.
6. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Lizancos Castro A, et al. Nutrition status, obesity and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:825–832.
7. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Marchán A, et al. Validation of Embolic and Bleeding Risk Scores in Patients With Atrial Fibrillation and Cancer. *Am J Cardiol.* 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.044>.
8. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1891–1894.
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471–1474.
10. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1021–1034.
11. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:202–204.
12. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Subcommittee on Control of A Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2119–2126.
13. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:926–938.
14. Aspberg S, Yu L, Gigante B, Smedby KE, Singer DE. Risk of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation and Cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104560.
15. Ording AG, Horvath-Puho E, Adelborg K, Pedersen L, Prandoni P, Sorensen HT. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med.* 2017;6:1165–1172.
16. Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. *Cancer.* 2021;127:2122–2129.
17. Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, et al. Clinical correlations between treatment with anticoagulants/antiaggregants and late rectal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:1831–1834.
18. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019;94:780–785.
19. Boriani G, Lee G, Parrini I, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:611–621.
20. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330–1393.
21. Delluc A, Wang TF, Yap ES, et al. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1247–1252.
22. Atterman A, Friberg L, Asplund K, Engdahl J. Net benefit of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and active cancer: a nationwide cohort study. *Europace.* 2020;22:58–65.
23. Fradley MG, Ellenberg K, Alomar M, et al. Patterns of Anticoagulation Use in Patients With Cancer With Atrial Fibrillation and/or Atrial Flutter. *JACC CardioOncol.* 2020;2:747–754.
24. Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. *Cancer.* 2021;127:2122–2129.
25. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR 34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861–867.