

## Artículo especial

# Abordaje de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer activo. Documento de consenso de expertos y recomendaciones



Teresa López-Fernández<sup>a,\*</sup>, Ana Martín-García<sup>b</sup>, Inmaculada Roldán Rabadán<sup>a</sup>, Cristina Mitroi<sup>c</sup>, Pilar Mazón Ramos<sup>d</sup>, Pablo Díez-Villanueva<sup>e</sup>, Carlos Escobar Cervantes<sup>a</sup>, Concepción Alonso Martín<sup>f</sup>, Gonzalo Luis Alonso Salinas<sup>g</sup>, Meritxell Arenas<sup>h</sup>, Vicente Ignacio Arrarte Esteban<sup>i</sup>, Francisco Ayala de La Peña<sup>j</sup>, Antonio Castro Fernández<sup>k</sup>, Héctor García Pardo<sup>l</sup>, Ramón García-Sanz<sup>m</sup>, José Ramón González Porras<sup>m</sup>, Esteban López de Sá<sup>a</sup>, Teresa Lozano<sup>i</sup>, Pascual Marco Vera<sup>n</sup>, Virginia Martínez Marín<sup>o</sup>, Dolores Mesa Rubio<sup>p</sup>, Ángel Montero<sup>q</sup>, Gerard Oristrell<sup>r</sup>, Armando Pérez de Prado<sup>s</sup>, Sonia Velasco del Castillo<sup>t</sup>, Juan Antonio Virizuela Echaburu<sup>b</sup>, Eduardo Zatarain-Nicolás<sup>u</sup>, Manuel Anguita Sánchez<sup>p</sup>, Juan Tamargo Menéndez<sup>v</sup>

**Revisores expertos:** Francisco Marín<sup>w</sup>, José Luis López-Sendón<sup>x</sup> y José Luis Zamorano<sup>y</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, CIBERCV, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), IBSAL, CIBERCV, Salamanca, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Santiago de Compostela, CIBERCV, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, CIBERCV, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario San Juan de Reus, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

<sup>i</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL-FISABIO, Alicante, España

<sup>j</sup> Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>k</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>l</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

<sup>m</sup> Departamento de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), IBSAL, Salamanca, España

<sup>n</sup> Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL-FISABIO, Alicante, España

<sup>o</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

<sup>p</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>q</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC), Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

<sup>r</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERCV, Barcelona, España

<sup>s</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de León, León, España

<sup>t</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

<sup>u</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid, España

<sup>w</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERCV, Madrid, España

<sup>x</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, CIBERCV, Murcia, España

<sup>y</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, CIBERCV, Madrid, España

## Historia del artículo:

On-line el 22 de mayo de 2019

## Palabras clave:

Fibrilación auricular  
Cardio-Oncología  
Anticoagulantes

## RESUMEN

La mejora en la supervivencia de los pacientes con cáncer ha puesto de manifiesto el impacto clínico que la cardiotoxicidad tiene en el pronóstico tanto cardiovascular como onco-hematológico, sobre todo cuando motiva la interrupción de terapias antitumorales altamente eficaces. La fibrilación auricular es una complicación frecuente en pacientes con cáncer activo y su tratamiento supone un gran reto. Estos pacientes tienen mayores riesgos tromboembólico y hemorrágico y, sin embargo, no se dispone de escalas específicas para guiar la atención clínica. El objetivo de este documento promovido por los grupos de Cardio-Onco-Hematología y Trombosis de la Sociedad Española de Cardiología y elaborado de manera conjunta con las diferentes áreas de conocimiento de la Sociedad Española de Cardiología y con expertos de la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, es proporcionar un enfoque multidisciplinario y práctico para la prevención y el tratamiento de la fibrilación auricular de pacientes con cáncer activo y basado en el consenso de expertos.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Planta 1, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.  
Correo electrónico: tfernandez8@gmail.com (T. López-Fernández).

## Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Atrial fibrillation  
Cardio-Oncology  
Anticoagulants

Improvements in survival among cancer patients have revealed the clinical impact of cardiotoxicity on both cardiovascular and hematological and oncological outcomes, especially when it leads to the interruption of highly effective antitumor therapies. Atrial fibrillation is a common complication in patients with active cancer and its treatment poses a major challenge. These patients have an increased thromboembolic and hemorrhagic risk but standard stroke prediction scores have not been validated in this population. The aim of this expert consensus-based document is to provide a multidisciplinary and practical approach to the prevention and treatment of atrial fibrillation in patients with active cancer. This is a position paper of the Spanish Cardio-Oncology working group and the Spanish Thrombosis working group, drafted in collaboration with experts from the Spanish Society of Cardiology, the Spanish Society of Medical Oncology, the Spanish Society of Radiation Oncology, and the Spanish Society of Hematology.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

CF: control de la frecuencia cardíaca  
COH: Cardio-Onco-Hematología  
CR: control del ritmo  
ECV: enfermedad cardiovascular  
FA: fibrilación auricular  
TOH: tratamiento onco-hematológico

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, los avances en el diagnóstico y el tratamiento precoz de los pacientes con cáncer han dado lugar a un notable aumento de la supervivencia. Paralelamente, ante la preocupación por el impacto clínico que los antitumorales tienen en el sistema cardiovascular (CV)<sup>1</sup>, surge la necesidad de estructurar un abordaje multidisciplinario de estos pacientes. Los equipos de Cardio-Onco-Hematología (COH) están dirigidos a facilitar el tratamiento onco-hematológico (TOH) estableciendo estrategias de prevención y tratamiento precoz de las diferentes manifestaciones de cardiotoxicidad<sup>2</sup>. El objetivo de este documento es proporcionar un enfoque consensuado y práctico para la prevención, la monitorización y el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) en pacientes con cáncer activo, definición que engloba a pacientes en TOH activo y aquellos con un diagnóstico de cáncer en el año previo o con enfermedad metastásica. La metodología se presenta en la primera parte del adicional y en la [material tabla 1 del material adicional](#) se relacionan los expertos que han participado y certifican el documento de consenso y las sociedades científicas a las que pertenecen.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON CÁNCER

La mejora en el pronóstico del cáncer y el uso de terapias dirigidas han aumentado drásticamente la prevalencia de arritmias cardíacas en onco-hematología, aunque su incidencia está subestimada en la literatura, ya que los ensayos clínicos han excluido a los pacientes con cardiopatía<sup>1,3,4</sup>. Los mecanismos por los cuales algunos TOH desencadenan arritmias no están completamente esclarecidos, pero el riesgo individual de

presentarlas depende tanto del TOH como de las características clínicas del paciente y de los cambios metabólicos e inflamatorios inducidos por el propio tumor<sup>5,6</sup>. Este riesgo es mayor para los pacientes de más de 65 años, casi 2 de cada 3 pacientes onco-hematológicos, o con enfermedad cardiovascular (ECV) previa (el 30% de los pacientes con cáncer)<sup>1,3,7</sup>.

La FA es la arritmia mantenida más frecuente en la población general<sup>8</sup> y su incidencia es sustancialmente mayor en pacientes con cáncer<sup>1,3,6</sup>. La prevalencia de FA es muy variable en las diferentes publicaciones en función de si incluyen solo a pacientes con cáncer activo o con antecedentes de enfermedad onco-hematológica o hacen referencia a la FA en cirugía oncológica<sup>1,3</sup>. En el estudio REGARDS<sup>9</sup>, que incluyó a 15.428 pacientes, aquellos con cáncer (2.314; 15%) presentaron un riesgo de contraer una FA un 20% superior que la población sin cáncer, incluso en ausencia de TOH y tras ajustar por edad, ECV y otros factores de riesgo de FA. A pesar de ello, la presencia de FA, los antecedentes de FA o la

**Tabla 1**

Fármacos antitumorales que inducen fibrilación auricular

- Alcaloides de la vinca
- Alquilantes: cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán
- Antagonistas de GnRH: degarelix
- Antraciclinas: doxorubicina, mitoxantrona
- Anticuerpos monoclonales: alemtuzumab, cetuximab, ipilimumab, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab
- Antimetabolitos: azatioprina, capecitabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, pentostatina
- Inhibidores de la aromatasa
- Inhibidores de BCR-ABL: dasatinib
- Inhibidores de HER2: trastuzumab
- Inhibidores de histona deacetilasas: vorinostat
- Inhibidores del proteasoma: bortezomib
- Inhibidores de proteincinasas: ibrutinib
- Inhibidores de la síntesis de andrógenos: abiraterona
- Inhibidores de la topoisomerasa II: amsacrina, etopósido
- Inhibidores del VEGF: bevacizumab
- Interferones
- Interleucina 2
- Taxanos: docetaxel, paclitaxel

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

**Tabla 2**  
Estrategia de control del ritmo frente a control de la frecuencia cardíaca

Puntos que considerar en la toma de decisiones	Estabilidad hemodinámica
	Control sintomático
	Probabilidad de recuperar y mantener el ritmo sinusal
	Cardiopatía concomitante
	Interacciones farmacológicas con el tratamiento oncológico
Priorizar una estrategia de control del ritmo	La expectativa de vida y la fragilidad del paciente
	Inestabilidad hemodinámica: cardioversión urgente
	Síntomas persistentes relacionados con la FA a pesar de un adecuado control de la respuesta ventricular
	Mal control de la frecuencia cardíaca $\pm$ insuficiencia cardíaca
	FA secundaria a desencadenantes corregibles (infección, anemia, hipertiroidismo, etc.)
Priorizar una estrategia de control de la frecuencia	Pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural una vez completado el tratamiento antitumoral
	Necesidad de mantener el tratamiento antitumoral que ha precipitado la aparición de FA
	Pacientes asintomáticos con buen control de la frecuencia cardíaca en tratamiento antitumoral activo
	Neoplasia avanzada o en situación paliativa
	Cardiopatía estructural que aumente el riesgo de FA (enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca, dilatación grave de la aurícula izquierda)
Paciente frágil	
Recurrencia de FA tras al menos 2 fármacos antiarrítmicos en pacientes con tratamiento antitumoral activo	
Recaída precoz (< 1 mes) tras la cardioversión de pacientes con tratamiento antiarrítmico y tratamiento antitumoral activo	
Interacciones farmacológicas mayores de los tratamientos antiarrítmico y antitumoral	

FA: fibrilación auricular.

posibilidad de presentarla no contraindican el uso de ningún TOH, aunque sí implican la necesidad de un abordaje multidisciplinario por COH<sup>2</sup>. De hecho, la aparición de FA durante el TOH activo (un 2-16% según las series) duplica el riesgo tromboembólico y multiplica por 6 el riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>1,3,6,10</sup>.

### TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ONCO-HEMATOLÓGICOS RELACIONADOS CON UN AUMENTO EN EL RIESGO DE FIBRILACIÓN AURICULAR

En la [tabla 1](#) se incluyen los fármacos antitumorales que se asocian con la aparición de FA. En la [tabla 2 del material adicional](#) se encuentra la clasificación de los fármacos antitumorales; la [tabla 3 del material adicional](#) recopila las principales reacciones adversas que producen, y la [tabla 4 del material adicional](#) muestra las interacciones medicamentosas descritas en el momento de publicarse este documento<sup>11,12</sup>. Se puede consultar actualizaciones de las interacciones en las páginas *web* de RxList<sup>13</sup>, Electronic Medicines Compendium<sup>14</sup> y Centro de información *online* de medicamentos de la AEMPS<sup>15</sup>.

**Tabla 3**  
Fármacos antitumorales asociados con riesgo aumentado de hemorragia o trombosis

Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alcaloides de la vinca, alquilantes, anticuerpos monoclonales (afibercept, bevacizumab, ramurizumab, trastuzumab-emtansina), antiestrógenos, antimetabolitos (pentostatina), antraciclina, bleomicina, campotectinas, carfilzomib, epipodofilotoxinas, ibrutinib, inhibidores de BCR-Abl, BRAF y VEGF/VEGFR, interleucinas, L-asparaginasa, ruxolitinib, taxanos, temozolomida</li> <li>Ciclofosfamida, ifosfamida: cistitis hemorrágica</li> <li>Megestrol, tamoxifeno: hemorragia uterina</li> </ul>
Trombosis arterial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alquilantes (carboplatino, ciclofosfamida, cisplatino, estramustina, oxiplatino), anticuerpos monoclonales (afibercept, bevacizumab), antraciclina, antimetabolitos (capecitabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato), inhibidores de EGFR (cetuximab), bleomicina, inhibidores de las proteincinasas (axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib), inhibidores del proteosoma (carfilzomib), inhibidores del VEGF (afibercept, bevacizumab, ramucirumab), irinotecán, taxanos, tasonermina, tretinoína</li> </ul>
Trombosis venosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alquilantes (carboplatino, carmustina, ciclofosfamida, cisplatino, estramustina, oxiplatino, temozolomida), análogos de gonadolibarina, antiandrógenos, anticuerpos monoclonales (cetuximab, panitumumab), antiestrógenos, antimetabolitos (capecitabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, pentostatina), antraciclina, eribulina, inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida, talidomida), inhibidores de aromataza, inhibidores de BCR-Abl (dasatinib, nilotinib, ponatinib), inhibidores de EGFR (erlotinib, gefitinib), inhibidores de mTOR, inhibidores del proteosoma (carfilzomib), inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (abemaciclib), inhibidores de cinasas intracelulares que participan en la angiogénesis (axitinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib), irinotecán, megestrol, progestágenos, raloxifeno, tamoxifeno, tasonermina, tretinoína, vinflunina, vorinostat</li> <li>Agentes estimuladores de la eritropoyesis y factores estimuladores de colonias de granulocitos</li> </ul>

BCR-Abl: proteína de fusión BCR-Abl (*breakingpoint cluster region-ABELson*); BRAF: gen humano que codifica la proteína BRAF u homólogo B del oncogén viral del sarcoma murino proto-oncogénico; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; mTOR: receptor de rapamicina en mamíferos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular humano; VEGFR: receptor del VEGF.

### ABORDAJE DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR DE LOS PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO

El tratamiento de la FA en el paciente con cáncer activo es similar al indicado para la población general e incluye la mejoría de los síntomas, el control de la arritmia y la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas<sup>8</sup>. Es necesario recordar que las escalas habituales de estratificación de los riesgos hemorrágico y tromboembólico no están validadas para población con cáncer activo. En el documento se mantiene la distinción entre FA valvular (definida como la asociada con estenosis mitral reumática moderada-grave o prótesis valvulares mecánicas) y FA no valvular (FANV) marcada por la guía de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>8</sup> ([figura 1](#)).

#### Control de la fibrilación auricular

*Control de la frecuencia cardíaca frente a control del ritmo*

La decisión de optar por una estrategia de control del ritmo (CR) frente al control de la frecuencia cardíaca (CF) debe individuali-

**Tabla 4**  
Estudios publicados de pacientes con cáncer, fibrilación auricular y anticoagulantes orales de acción directa

	Eficacia (eventos tromboembólicos)	Seguridad (hemorragias mayores)
Ording et al. <sup>46</sup> Registro danés 2010-2014 prospectivo (68.119 pacientes; 11.855 con cáncer)	Presencia frente a ausencia de cáncer con AVK (% de riesgo) Incidencia anual: el 6,5 frente al 5,8% Presencia frente a ausencia de cáncer con ACOD (% de riesgo) Incidencia anual: el 4,9 frente al 5,1%	Presencia frente a ausencia de cáncer con AVK (% de riesgo) Incidencia anual: el 5,4 frente al 4,3% Presencia frente a ausencia de cáncer con ACOD (% de riesgo) Incidencia anual: el 4,4 frente al 3,1%
Melloni et al. <sup>43</sup> ARISTOTLE <i>post-hoc</i> (1.236 pacientes con cáncer; 76 con cáncer activo y apixabán)	Cáncer: apixabán frente a warfarina; incidencia anual de ACV/ES: el 1,4 frente al 1,2% (HR=1,09) Sin cáncer, apixabán frente a warfarina; incidencia anual de ACV/ES: el 1,3 frente al 1,6% (HR=0,77)	Cáncer: apixabán frente a warfarina; incidencia anual: el 2,4 frente al 3,2% (HR=0,76) Sin cáncer: apixabán frente a warfarina; incidencia anual: el 2,1 frente al 3,1% (HR=0,69)
Laube et al. <sup>49</sup> Registro unicéntrico prospectivo (163 pacientes con FA, cáncer y rivaroxabán); seguimiento, 1 año	Incidencia anual: 1,4%	Incidencia anual: 1,2%
Russo et al. <sup>45</sup> Observacional unicéntrico (76 pacientes con FA, cáncer y ACOD)	Sin eventos tromboembólicos	Incidencia acumulada: 3,9% Incidencia anual: 1,4%
Fanola et al. <sup>44</sup> ENGAGE-AF (1.153 pacientes con cáncer activo); seguimiento, 2,8 años; el 85,9% con nuevo cáncer; el 14,1% de recurrencias (tumor previo > 5 años)	ICTUS/ES con edoxabán a dosis altas frente a AVK en cáncer: HR=0,60 (0,31-1,15) ICTUS isquémico/ES/IAM con edoxabán a dosis altas frente a AVK en cáncer: HR=0,54 (0,31-0,93)	Hemorragia mayor con edoxabán a dosis altas frente a AVK en cáncer: HR=0,98 (0,69-1,4)
Shah et al. <sup>47</sup> Retrospectivo (16.096 pacientes con cáncer; 6.075 con ACOD, 10.021 con AVK); seguimiento 12 meses	Ictus isquémico: Rivaroxabán frente a AVK: HR=0,74 (0,40-1,39) Dabigatrán frente a AVK: HR=0,89 (0,56-1,42) Apixabán frente a AVK: HR=0,71 (0,19-2,60) Tromboembolia venosa: Rivaroxabán frente a AVK: HR=0,51 (0,41-0,63) Dabigatrán frente a AVK: HR=0,28 (0,21-0,38) Apixabán frente a AVK: HR=0,14 (0,07-0,32)	Hemorragias mayores Rivaroxabán frente a AVK: HR=1,09 (0,79-1,39) Dabigatrán frente a AVK: HR=0,96 (0,72-1,27) Apixabán frente a AVK: HR=0,37 (0,17-0,79)
Vedovati et al. <sup>50</sup> Registro multicéntrico de FA y ACOD (289 pacientes con cáncer, el 12,6% de la serie)	Ictus isquémico, AIT o ES en cáncer frente a sin cáncer con ACOD: HR=2,60 (1,08-6,20)	Hemorragia mayor en cáncer frente a sin cáncer tratados con ACOD: HR=2,0 (1,25-3,30)
Kim et al. <sup>48</sup> Retrospectivo de FA y cáncer de reciente diagnóstico (2.568 pacientes; p < 0,001 para todas las comparaciones, <i>propensity score</i> )	Tasa de ACV/ES en warfarina frente a ACOD: el 5,9 frente al 1,3%/año	Hemorragia mayor en warfarina frente a ACOD: el 5,1 frente al 1,2%/año Hemorragia digestiva en warfarina frente a ACOD: el 3,5 frente al 1,0%/año HIC en warfarina frente a ACOD: el 1,1 frente al 0,2%/año

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; ES: embolia sistémica; HIC: hemorragia intracraneal; HR: *hazard ratio*.

Eficacia definida como la incidencia de ictus/embolia sistémica. Hemorragia mayor según la definición de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*: disminución de la concentración de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl, transfusión  $\geq 2$  concentrados de hematíes, hemorragia mortal o en un área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdica, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental asociado o retroperitoneal).

zarse con el objetivo de mejorar los síntomas, minimizar el riesgo de complicaciones CV, evitar interrupciones del TOH y reducir interacciones medicamentosas<sup>1,3,8</sup>. Para ello, el equipo de COH debe valorar la probabilidad de mantener al paciente en ritmo sinusal estable en función de su edad, la presencia de cardiopatía y el TOH activo<sup>1,16</sup>.

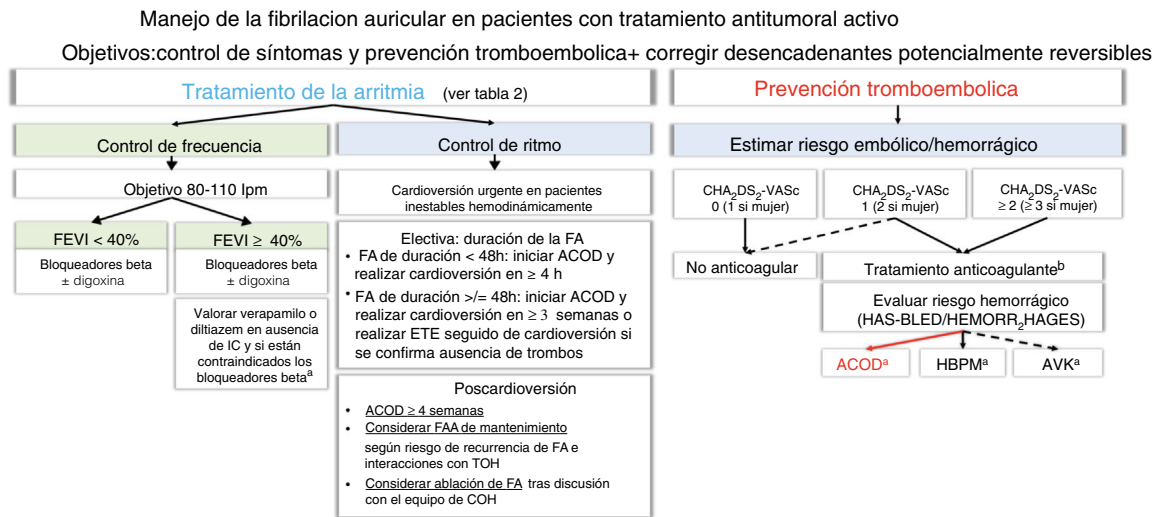
Para los pacientes inestables, debe considerarse una cardioversión eléctrica urgente<sup>8</sup> (figura 1). En el contexto de FA de reciente comienzo, es necesario corregir desencadenantes potencialmente reversibles que permitan mantener un adecuado CR<sup>8</sup>.

En general, para el paciente estable se suele optar por el CF, por la escasa probabilidad de mantener ritmo sinusal con un TOH activo proarrítmico<sup>1,3</sup>. También se recomienda optar por el CF para los pacientes de edad avanzada, con ECV o aurícula izquierda muy dilatada y aquellos con buen control de síntomas, mal pronóstico onco-hematológico o en situación paliativa<sup>1,3</sup>. Un contexto especial es la FA posoperatoria<sup>6,17</sup>. En pacientes sin ECV y sin factores de riesgo CV, se debe valorar una estrategia de CR tras controlar sus posibles desencadenantes (insuficiencia cardíaca, anemia, infecciones, etc.), mientras que la estrategia de CF sería de

primera elección para aquellos que acumulan factores de riesgo CV. La tabla 2 resume los principales puntos que tener en cuenta en la toma de decisiones.

#### Ablación de fibrilación auricular

El avance en las técnicas de ablación y la aparición de catéteres de nueva generación han contribuido a facilitar el procedimiento haciendo posible su aplicación a pacientes más complejos<sup>8</sup>. La decisión de realizar una ablación puede considerarse con el equipo de COH para pacientes muy seleccionados en los que hayan fracasado otras estrategias terapéuticas de CR o CF o cuando se prevean interacciones farmacológicas no controlables con el TOH y el pronóstico onco-hematológico no contraindique la intervención. Aunque la ablación con catéter es una alternativa eficaz en el tratamiento de la FA<sup>18</sup>, los resultados publicados sobre pacientes con cáncer son escasos. En el contexto de la FA posoperatoria, un estudio retrospectivo en 15 pacientes con FA refractaria tras una neumectomía mostró que el procedimiento es seguro y eficaz (el



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la fibrilación auricular de pacientes con tratamiento antitumoral activo. La línea discontinua señala situaciones con menos evidencia. ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; COH: Cardio-Onco-Hematología; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; FAA: fármacos antiarrítmicos; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; TOH: tratamiento onco-hematológico. <sup>a</sup>Valórense las posibles interacciones. <sup>b</sup>Considere el cierre percutáneo de la orejuela izquierda de pacientes con alto riesgo hemorrágico y/o contraindicación para el tratamiento anticoagulante y esperanza de vida > 1 año.

80% en ritmo sinusal al año)<sup>19</sup>. Es conveniente señalar que la ablación eficaz no evita la anticoagulación en los casos indicados.

### Prevención del ictus y la embolia sistémica

#### Valoración de los riesgos embólico y hemorrágico

Al igual que en la población general, es necesario estimar el riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos para determinar la necesidad de anticoagulación y el riesgo que conlleva<sup>1,3,8</sup>. La presencia de cáncer activo implica mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico en relación con el tumor (localización, histología, estadio) y con los efectos secundarios del TOH<sup>20-23</sup> (tabla 3). La liberación de agentes procoagulantes, fibrinolíticos y citocinas proinflamatorias aumenta las complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas<sup>24</sup>. Por otro lado, tanto el propio tumor como la necesidad de intervenciones y la mielotoxicidad de los TOH aumentan el riesgo hemorrágico<sup>8,25</sup>.

A la espera de contar con escalas específicas, se recomienda estratificar y reevaluar periódicamente los riesgos embólico y hemorrágico de la FANV con las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED<sup>1,3,8,26</sup>. Si no existen contraindicaciones absolutas, se recomienda anticoagular a los varones y las mujeres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 y ≥ 2 respectivamente (figura 1)<sup>8</sup>. Para los pacientes con FA y cáncer, la probabilidad de eventos tromboembólicos es mayor que para los pacientes no oncológicos<sup>25</sup>, lo que obliga a considerar de manera individual el riesgo de pacientes sin indicación absoluta de anticoagulación. En casos complejos, el uso de otras escalas podría ayudar a estratificar el riesgo, como por ejemplo la escala ABC<sup>27</sup> (A: edad, B: troponina T ultrasensible y NT-proBNP y C: ictus/accidente isquémico transitorio previos), o la escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES<sup>28</sup> (H: enfermedad renal o hepática, E: alcoholismo, M: cáncer, R: trombocitopenia, R: antecedentes de hemorragia, H: hipertensión, A: anemia, G: genética, E: caídas, S: ictus).

#### Tratamiento anticoagulante

A pesar de que la anticoagulación del paciente onco-hematológico requiere un abordaje riguroso, su prescripción a pacientes

con FA y cáncer activo no es óptima. En registros de la vida real, 1/4 pacientes no recibió anticoagulantes y se trató a 1/3 con dosis infraterapéuticas de heparinas de bajo peso molecular (HBPM)<sup>29</sup>.

Aunque hay disponibles 3 grupos de anticoagulantes, la evidencia científica de todos ellos en pacientes con cáncer activo y FA es escasa. La elección de este tratamiento debe individualizarse considerando el pronóstico onco-hematológico, los riesgos tromboembólico y hemorrágico del paciente y el propio tumor, la farmacocinética del anticoagulante (tabla 5 del material adicional), el TOH activo, sus posibles interacciones y los cambios que pueden producirse en la función renal y hepática durante el tratamiento. No se han descrito interacciones en pacientes tratados solo con radioterapia. En general, se recomienda evitar el uso de antiagregantes en pacientes anticoagulados con cáncer activo<sup>1,3,8</sup>.

#### Antagonistas de la vitamina K

Tanto la warfarina como el acenocumarol son fármacos difíciles de manejar en pacientes con FA y cáncer activo, ya que su seguridad y su eficacia dependen de un estrecho margen terapéutico y la posibilidad de conseguir un tiempo en rango terapéutico óptimo (> 65%)<sup>30,31</sup> se reduce durante el TOH<sup>1,3,32,33</sup>. En los pacientes que reciben TOH y antagonistas de la vitamina K (AVK), se incrementan tanto el riesgo trombótico como el hemorrágico por las interacciones farmacológicas y las dificultades de mantener un tiempo en rango terapéutico adecuado (intervenciones frecuentes, desnutrición, vómitos, disfunción hepática o trombocitopenia)<sup>3,34</sup>. Por estos motivos, durante el TOH, los AVK quedarían reservados a los pacientes con FA valvular en los que se pueda asegurar un control adecuado de la razón internacional normalizada (INR).

#### Heparinas de bajo peso molecular

Aunque no hay evidencia científica que avale el uso de HBPM en la prevención de eventos tromboembólicos en cáncer y FA, ni se han estudiado sus posibles interacciones, su prescripción es frecuente durante la fase activa del TOH<sup>29</sup>. Su uso clínico a largo plazo está limitado tanto por el alto coste económico como por la pérdida de calidad de vida y las complicaciones derivadas de la

**Tabla 5**  
Interacciones farmacológicas entre fármacos antitumorales y anticoagulantes

Antagonistas de la vitamina K		
Acenocumarol Warfarina	Capecitabina, etopósido + carboplatino, 5-fluorouracilo, ifosfamida, imatinib, paclitaxel, tamaoxifeno, dabrafenib, ivosidenib	Contraindicado/no recomendado
	Bicalutamida, carbozantinib, carboplatino, ceritinib, ciclofosfamida, citarabina, cisplatino, dasatinib, doxorubicina, erlotinib, etopósido, gefitinib, ibritumomab, ibrutinib, imatinib, inhibidores del VEGF/VEGFR, interferones, ipilimumab, irinotecán, metotrexato, nintedanib, obinutuzumab, procarbazona, regorafenib, romidepsina, rucaparib, sorafenib, sunitinib, tegafur, tiotepa, vorinostat	Estos fármacos potencian el efecto anticoagulante
	Mercaptopurina, mitotano, nilotinib	Estos fármacos reducen el efecto anticoagulante
Heparinas de bajo peso molecular		
HBPM	Capecitabina Otros fármacos antineoplásicos	Contraindicado/no recomendado No se han descrito interacciones
Anticoagulantes orales de acción directa		
Apixabán	Abiraterona, aprepitant, crizotinib, doxorubicina, enzalutamida, idelasilib, imatinib, sunitinib, sandetanib, vinblastina	Contraindicado/no recomendado
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib, ciclosporina, dexametasona, lapatinib, nilotinib, tacrolimus, tamoxifeno</li> <li>• Paclitaxel, pazopanib, prednisona, sirolimus, temsirolimus, vemurafenib</li> <li>• Anastrozol, bicalutamida, ciclofosfamida, dasatinib, docetaxel, etopósido, idarrubicina, ifosfamida, lomustina, vincristina, vinorelbina</li> <li>• Dasatinib, ibritumomab, nintedanib, obinutuzumab</li> </ul>	Se requiere precaución en caso de polifarmacia o en presencia de 2 o más factores de riesgo hemorrágico
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alquilantes: bendamustina, busulfano, carmustina, cloranbucilo, complejos de platino, dacarbacina, lomustina, melfalán, procarbazona, temozolamida</li> <li>• Antimetabolitos: metotrexato</li> <li>• Antibióticos citotóxicos: bleomicina, daunorrubicina, mitomicina, mitoxantrona</li> <li>• Anticuerpos monoclonales: alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, ipilimumab, nivolumab, rituximab, trastuzumab</li> <li>• Camptotecinas: irinotecán, topotecán</li> <li>• Erlotinib, everolimus, flutamida, ibrutinib, letrozol, leuprolida, raloxifeno</li> </ul>	No se prevé ninguna interacción farmacológica relevante
Rivaroxabán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abiraterona, aprepitant, crizotinib, doxorubicina, enzalutamida, idelasilib, imatinib, sunitinib, sandetanib, vinblastina</li> </ul>	Contraindicado/no recomendado
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel, pazopanib, prednisona, sirolimus, temsirolimus, vemurafenib</li> <li>• Anastrozol, bicalutamida, ciclofosfamida, dasatinib, docetaxel, etopósido, idarrubicina, ifosfamida, lomustina, vincristina, vinorelbina</li> </ul>	Se requiere precaución en caso de polifarmacia o en presencia de 2 o más factores de riesgo hemorrágico
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crizotinib, imatinib, ribociclib</li> </ul>	Evitar en insuficiencia renal avanzada
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib, ivosidenib</li> </ul>	Reducen la concentración plasmática de rivaroxabán
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alquilantes: bendamustina, busulfano, carmustina, cloranbucilo, complejos de platino, dacarbacina, lomustina, melfalán, procarbazona, temozolamida</li> <li>• Antimetabolitos: metotrexato</li> <li>• Antibióticos citotóxicos: bleomicina, daunorrubicina, mitomicina, mitoxantrona</li> <li>• Anticuerpos monoclonales: alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, ipilimumab, nivolumab, rituximab, trastuzumab</li> <li>• Camptotecinas: irinotecán, topotecán</li> <li>• Erlotinib, everolimus, flutamida, ibrutinib, letrozol, leuprolida, ponatinib, raloxifeno</li> </ul>	No se prevé ninguna interacción farmacológica relevante
Edoxabán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abiraterona, aprepitant, crizotinib, doxorubicina, enzalutamida, idelasilib, imatinib, sunitinib, sandetanib, vinblastina</li> </ul>	Contraindicado/no recomendado
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib, crizotinib, lapatinib, neratinib, ponatinib, sunitinib, vandetanib</li> </ul>	Con precaución
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alquilantes: bendamustina, busulfano, carmustina, cloranbucilo, complejos de platino, dacarbacina, lomustina, melfalán, procarbazona, temozolamida</li> <li>• Antimetabolitos: metotrexato</li> <li>• Antibióticos citotóxicos: bleomicina, daunorrubicina, mitomicina, mitoxantrona</li> <li>• Anticuerpos monoclonales: alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, ipilimumab, nivolumab, rituximab, trastuzumab</li> <li>• Camptotecinas: irinotecán, topotecán</li> <li>• Erlotinib, everolimus, flutamida, ibrutinib, letrozol, leuprolida, raloxifeno</li> <li>• Alcaloides de la vinca: vincristina, vinorelbina</li> <li>• Alquilantes: ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalán</li> <li>• Inhibidores de mTOR: sirolimus, temsirolimus</li> <li>• Taxanos: docetaxel, paclitaxel</li> <li>• Anastrozol, bicalutamida, dasatinib, etopósido, idarrubicina, pazopanib, prednisona, vemurafenib</li> </ul>	No se prevé ninguna interacción farmacológica relevante

**Tabla 5** (Continuación)

Interacciones farmacológicas entre fármacos antitumorales y anticoagulantes

Anticoagulantes orales de acción directa		
Dabigatrán	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abiraterona, crizotinib, ciclosporina, doxorubicina, enzalutamida, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, sunitinib, tacrolimus, vandetanib, vemurafenib, vimblastina</li> <li>• Axitinib, dexametasona, lapatinib, nilotinib, ponatinib, tamoxifeno, crizotinib</li> <li>• Alcaloides de la vinca: vincristina, vinorelbina</li> <li>• Alquilantes: bendamustina, busulfano, carmustina, ciclofosfamida, clorambucilo, complejos de platino, dacarbacina, ifosfamida, lomustina, melfalán, procarbacina, temozolamida</li> <li>• Análogos de adenosina, pirimidinas y purinas</li> <li>• Antagonistas de receptores androgénicos: bicalutamida, flutamida</li> <li>• Antibióticos citotóxicos: bleomicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitomicina, mitoxantrona</li> <li>• Anticuerpos monoclonales: alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, ipilimumab, nivolumab, rituximab, trastuzumab</li> <li>• Antimetabolitos: metotrexato</li> <li>• Campotectinas: irinotecán, topotecán</li> <li>• Inhibidores de aromatasa: anastrozol, letrozol</li> <li>• Inhibidores de mTOR: everolimus, sirolimus, temsirolimus</li> <li>• Taxanos: docetaxel, paclitaxel</li> <li>• Dasatinib, erlotinib, etopósido, leuprolida, pazopanib, prednisona, raloxifeno, vemurafenib</li> </ul>	<p>Contraindicado/no recomendado</p> <p>Se requiere precaución en caso de polifarmacia o en presencia de 2 o más factores de riesgo hemorrágico</p> <p>No se prevé ninguna interacción farmacológica relevante</p>

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR: receptor del VEGF.

administración subcutánea prolongada. El uso de HBPM puede considerarse para los pacientes que presenten graves interacciones del TOH con los anticoagulantes orales o cuando haya intolerancia oral<sup>3,6,24</sup>.

#### Anticoagulantes orales directos

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) son el tratamiento de elección para la población general con FANV, dados los beneficios demostrados en términos de eficacia, tolerancia y seguridad con respecto a los AVK<sup>8,35,36</sup>. Entre las ventajas más relevantes frente a otros anticoagulantes, destacan una farmacocinética más predecible que asegura una anticoagulación correcta sin necesidad de controles sistemáticos, inicio de acción rápido y vida media corta, administración oral, menor número de interacciones con alimentos y fármacos y la disponibilidad de agentes de reversión<sup>8,35</sup> (tabla 5 del material adicional).

Recientemente se han publicado 3 ensayos aleatorizados que comparan ACOD con la dalteparina en la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer: HOKUSAI-VTE<sup>37</sup> con edoxabán, SELECT-D<sup>38</sup> con rivaroxabán y ADAM-VTE<sup>39</sup> con apixabán. Los ACOD se han mostrado seguros y eficaces comparados con la dalteparina en la prevención de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa. Por ese motivo, los últimos documentos de consenso recomiendan su uso, como alternativa a la dalteparina, en la enfermedad tromboembólica venosa en ausencia de interacciones y alto riesgo hemorrágico<sup>40-42</sup>.

La evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad de los ACOD en la prevención del accidente cerebrovascular/embolia sistémica en pacientes con cáncer activo y FA es más escasa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos esenciales<sup>8,35</sup>. El análisis *post-hoc* del estudio ARISTOTLE<sup>43</sup> no mostró diferencias en la incidencia de eventos tromboembólicos o hemorrágicos mayores en pacientes con y sin cáncer, con un perfil favorable al apixabán frente a la warfarina en ambas poblaciones. Fanola et al.<sup>44</sup> han analizado los 1.153 pacientes que, tras ser incluidos en el estudio ENGAGE-AF, fueron diagnosticados de cáncer, y concluyen que el edoxabán fue similar a la warfarina en la prevención de

eventos embólicos, sin incrementar el riesgo hemorrágico. El beneficio del edoxabán sobre la warfarina fue mayor en los pacientes con cáncer para el objetivo compuesto de ictus isquémico/embolia sistémica/infarto de miocardio, con una reducción del riesgo del 46%, en comparación con la warfarina. Además, la concentración del fármaco y la actividad del factor Xa en los pacientes con neoplasias fueron similares a las registradas en pacientes sin cáncer<sup>44</sup>. Del mismo modo, diferentes estudios de la vida real (tabla 4) han constatado la eficacia y la seguridad de los ACOD frente a warfarina en la prevención del accidente cerebrovascular/embolia sistémica en pacientes con cáncer<sup>45-49</sup>.

Aunque no existen datos directos de pacientes con FANV, la evidencia científica disponible permite considerarlos una opción segura y eficaz para los pacientes con cáncer activo<sup>35</sup>. La elección del tipo de ACOD depende de las características clínicas que determinan su uso habitual (edad, peso, función renal, riesgo hemorrágico aumentado en tumores digestivos y genitourinarios no intervenidos, necesidad concomitante de antiagregación, etc.) y de la existencia de interacciones con el TOH (tabla 5)<sup>35,50</sup>. Al igual que en pacientes sin cáncer, el ajuste de dosis guiado por la función renal minimiza el aumento del riesgo embólico por infradosificación<sup>35,51,52</sup>. El tratamiento antitrombótico en relación con los procedimientos invasivos o las intervenciones debe seguir las mismas recomendaciones establecidas para la población sin cáncer<sup>53</sup>.

#### Cierre percutáneo de la orejuela izquierda

En las guías de práctica clínica, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda se plantea como una alternativa eficaz y segura al tratamiento anticoagulante en pacientes con alto riesgo embólico y contraindicación para anticoagulación prolongada<sup>8,54</sup>. Puesto que los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo hemorrágico, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda podría considerarse para los pacientes con FANV, contraindicación para anticoagulación y pronóstico vital superior a 1 año, tras la valoración del equipo de COH<sup>55</sup>. Antes de la intervención es necesario considerar qué tratamiento antiagregante o anticoagulante se va a indicar en los primeros meses tras el procedimiento<sup>8</sup>.

## ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Uno de los objetivos más importantes de los equipos de COH es estratificar el riesgo basal de complicaciones CV relacionadas con los TOH e implementar estrategias de prevención. En el caso de los pacientes con riesgo de FA, dichas estrategias se centran en la prevención de posibles precipitantes CV y no CV para minimizar los efectos proarrítmicos del TOH<sup>1,3,6,8</sup>.

### Estrategias de prevención de la fibrilación auricular en pacientes con alto riesgo cardiovascular

Al igual que en pacientes sin cáncer, las medidas generales de salud CV son la principal estrategia de prevención<sup>8,24,56</sup>. Entre ellas destacan la abstención de tabaco y alcohol, la práctica diaria de ejercicio físico moderado y el control del peso<sup>57</sup>. Una pérdida de peso  $\geq 10\%$  y persistente en obesos aumenta 6 veces la probabilidad de supervivencia libre de arritmia; sin embargo, las fluctuaciones de peso  $> 5\%$  duplican el riesgo de recurrencia de FA<sup>58</sup>. Del mismo modo, un control óptimo de las cifras de presión arterial<sup>59</sup>, en ocasiones descontrolada por el TOH, y la utilización de presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure* [CPAP]) en pacientes con apnea del sueño ayudan a reducir la posibilidad de recidivas de FA<sup>8</sup>. El control del riesgo CV desde una perspectiva multidisciplinaria es clave en estos pacientes para mejorar la adherencia terapéutica y reducir las complicaciones tromboembólicas<sup>60</sup>.

### Estrategias de prevención de la fibrilación auricular en pacientes con cardiopatía estructural

El cáncer, la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica son entidades íntimamente relacionadas entre sí y con la aparición de FA<sup>1,3,8,61,62</sup>. El paciente con FA tiene mayor riesgo de insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica y ambas entidades aumentan el riesgo de FA<sup>63,64</sup>. En el caso concreto de los pacientes con cáncer activo, esta relación está potenciada por la toxicidad de los TOH y las comorbilidades asociadas con el proceso del cáncer<sup>1</sup>. En cuanto a las recomendaciones de prevención y tratamiento, se asumen las generales para pacientes no oncológicos, con algunas peculiaridades que se resumen en la [tabla 6](#) y en el epígrafe de situaciones especiales<sup>8</sup>.

### Estrategias de prevención de la fibrilación auricular posoperatoria

La FA posoperatoria es una complicación frecuente y reconocida de la cirugía oncológica, con una incidencia general del 20%<sup>6</sup>. Es más frecuente en el contexto de la cirugía torácica y en pacientes obesos, mayores de 65 años o con ECV o broncopatía previas. Su abordaje clínico es complejo por el mayor riesgo hemorrágico asociado con la intervención. El tratamiento profiláctico con metoprolol o losartán reduce su incidencia tras cirugía oncológica torácica en pacientes con NT-proBNP elevado<sup>17</sup>.

### Ecocardiografía en la valoración del riesgo de fibrilación auricular

La valoración ecocardiográfica de pacientes en TOH activo permite mejorar la estratificación del riesgo de FA (mayor para los pacientes con dilatación de la aurícula izquierda  $> 34 \text{ ml/m}^2$ , disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar significativa, valvulopatías de grado moderado-grave y derrame pericárdico) y aporta información relevante sobre la probabilidad de mantener el ritmo sinusal en función de la presencia de cardiopatía<sup>65</sup>.

**Tabla 6**

Recomendaciones para el tratamiento de la fibrilación auricular de pacientes con cáncer y cardiopatía

1. Tratar desencadenantes (fiebre, dolor, infección, hipoxemia, etc.) y hacer un primer intento de CF antes de plantear una estrategia de CR, ya que en ocasiones la reversión a sinusal es espontánea y se disminuye la posibilidad de recidiva precoz
2. Antes de plantear una estrategia de CR frente a CF, se debe revisar las potenciales interacciones de los fármacos antiarrítmicos con el tratamiento antitumoral ([tabla 2 del material adicional](#) y [tabla 5](#))
3. Una evaluación ecocardiográfica precoz de los pacientes con cáncer, FA e IC puede ayudar a identificar eventuales desencadenantes: tromboembolia pulmonar, derrame pericárdico y taponamiento, valvulopatías, invasión tumoral, endocarditis, etc.
4. En caso de que se documente disfunción ventricular en el contexto de FA rápida, es preciso repetir la ecocardiografía, con frecuencia cardiaca controlada, para evitar el sobrediagnóstico de disfunción ventricular por cardiotóxicos
5. La aparición de IC es un importante factor de riesgo embólico y se debe plantear siempre la anticoagulación, independientemente de otros factores de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, incluida la edad
6. En el caso concreto de los inhibidores del sistema de control inmunitario (*check-point inhibitors*), la aparición de FA e IC puede ser la primera manifestación de una miocarditis inmunomediada, por lo que estos pacientes precisan una valoración por Cardio-Oncología preferente
7. Revisar la indicación de antiagregantes para los pacientes que precisen inicio de anticoagulación

CF: control de la frecuencia cardiaca; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CR: control del ritmo; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca.

## SITUACIONES ESPECIALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER Y FIBRILACIÓN AURICULAR

### Pacientes con tratamiento antiagregante

La cardiopatía isquémica es una de las principales indicaciones de tratamiento antiagregante, y es frecuente que coexista con la FANV. El uso combinado de anticoagulantes y antiagregantes en pacientes con cáncer y cardiopatía isquémica aumenta el riesgo de hemorragia, especialmente en sujetos con tumores digestivos, genitourinarios o del sistema nervioso central, por lo que es necesario minimizar la duración de las terapias combinadas ([figura 2](#))<sup>66,67</sup>. Tras un síndrome coronario agudo, se considera el uso de un tratamiento triple un mínimo de 1 mes, que puede prolongarse hasta 3-6 meses para los pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico. En general, en tratamientos combinados, se favorece el uso del clopidogrel frente a otros inhibidores del P2Y<sub>12</sub> con mayor riesgo hemorrágico. El uso de AVK requiere un control especialmente estricto de la INR (2-2,5), difícil de mantener durante el TOH, por lo que los ACOD suponen una buena alternativa. Los estudios PIONEER AF-PCI<sup>68</sup>, REDUAL PCI<sup>69</sup> y AUGUSTUS<sup>70</sup> respaldan el uso de rivaroxabán, dabigatrán y apixabán respectivamente como alternativas seguras en combinación con clopidogrel tras la angioplastia coronaria. Un año después de un síndrome coronario agudo o angioplastia electiva se puede mantener solo la anticoagulación oral. En todos los casos es fundamental individualizar la duración del tratamiento según el riesgo isquémico y hemorrágico de cada paciente ([figura 2](#)).

### Pacientes con trombocitopenia

La trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ , es frecuente en pacientes con cáncer. Su causa principal es el TOH, aunque hay otros factores asociados que la favorecen, como la infiltración de la médula ósea por el



Escenarios clínicos	Síndrome coronario aguda		Angioplastia electiva		Cardiopatía isquémica estable
	RI > RH	RI < RH	RI > RH	RI < RH	Independientemente del RI
Primer mes	A+C+ACO	A+C+ACO	A+C+ACO		
Primeros 6 meses				C + ACO	
Primeros 12 meses	A o C + ACO	A o C + ACO	A o C + ACO		ACO
> 12 meses	ACO	ACO	ACO	ACO	

**Figura 2.** Tratamiento antiagregante para pacientes con cáncer activo y fibrilación auricular que precisan anticoagulación. RI alto: antecedentes de trombosis del *stent*, enfermedad multivaso o múltiples *stents*, diabetes mellitus, síndrome coronario agudo, angioplastia en lesiones bifurcadas u oclusiones crónicas; RH aumentado en pacientes con cáncer: HAS-BLED > 3, afección del SNC, GU o GI, enfermedad diseminada, hemorragias previas, trombocitopenia < 50.000/ $\mu$ l, anemia significativa o necesidad de transfusión o tratamiento onco-hematológico concomitante que aumente el riesgo de hemorragia. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; C: clopidogrel; GI: gastrointestinal; GU: genitourinario; RH: riesgo hemorrágico; RI: riesgo isquémico; SNC: sistema nervioso central.

tumor, el hiperesplenismo y la destrucción plaquetaria de etiología inmunitaria o no inmunitaria. El tratamiento anticoagulante de los pacientes con cáncer activo, FA y trombocitopenia es complejo, considerando que el riesgo trombótico no disminuye a pesar de un alto riesgo hemorrágico<sup>71</sup>. El empleo de AVK es problemático debido a su respuesta terapéutica impredecible y porque los estudios fundamentales de los ACOD excluyeron a los pacientes con recuentos plaquetarios < 100 × 10<sup>9</sup>/l (estudios RELY, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 38) o 90 × 10<sup>9</sup>/l (ROCKET AF)<sup>8,35</sup>.

Para los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 y recuentos plaquetarios > 50 × 10<sup>9</sup>/l, no existe una contraindicación absoluta para el uso de anticoagulantes. Los AVK constituyen una opción en la FA valvular si se mantiene una INR estable y no hay interacciones relevantes. El uso de HBPM puede considerarse como una alternativa por periodos cortos. Los ACOD pueden ser una opción en FANV en ausencia de interacciones con el TOH. Para los individuos con alto riesgo trombótico (prótesis valvulares mecánicas, estenosis mitral reumática, antecedentes de embolia sistémica y CHA<sub>2</sub>SD<sub>2</sub>-VASc ≥ 3) y recuento plaquetario de 25-50 × 10<sup>9</sup>/l, se pueden plantear HBPM a dosis reducidas. Con cifras de plaquetas < 25 × 10<sup>9</sup>/l, el abordaje debe ser individualizado y consensuado por el equipo de COH (figura 3).

### Paciente con enfermedad renal crónica

La existencia de enfermedad renal crónica aumenta tanto el riesgo isquémico como el hemorrágico. Con filtrado glomerular > 30 ml/min, con los ACOD se ha demostrado más eficacia y seguridad que con los AVK. Sin embargo, con filtrado glomerular < 15 ml/min o tratamiento renal sustitutivo, no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia y la seguridad de los diferentes anticoagulantes<sup>35,52</sup>. El ACOD con menor eliminación renal es el apixabán. En comparación con los AVK, a peor filtrado glomerular

el apixabán reduce más los eventos hemorrágicos manteniendo el beneficio en cuanto a eventos trombóticos<sup>35</sup>. Por el contrario, el dabigatrán es el ACOD con mayor eliminación renal y el efecto en la reducción de eventos hemorrágicos se pierde con filtrado glomerular < 50 ml/min. El uso de ACOD en pacientes con FA, cáncer activo e insuficiencia renal debe ser individualizado, prestando especial atención a cambios en la situación clínica del paciente (deshidratación, infecciones intercurrentes, sepsis, hipotensión, nefrotoxicidad del TOH, etc.)<sup>3</sup>.

### Pacientes con fibrilación auricular valvular

Actualmente el uso de ACOD está contraindicado para estos pacientes y la recomendación habitual es mantener los AVK con control estricto de la INR<sup>8</sup>. Las HBPM pueden utilizarse temporalmente, en presencia de interacciones graves o en caso de intolerancia oral durante el TOH. En estos casos se recomienda ajustar la dosis según peso y función renal y monitorizar la concentración de antagonistas del Xa (óptimo entre 0,5-1U/ml) siempre que estén disponible<sup>72</sup>.

### Pacientes frágiles

Con el progresivo envejecimiento de la población, el concepto de fragilidad ha ido ganando relevancia, dado su impacto pronóstico en las distintas situaciones clínicas de la ECV<sup>73</sup>. La escala mejor validada en la práctica es la *Comprehensive Geriatric Assessment* (valoración geriátrica integral), que incluye una valoración multidisciplinaria clínica, funcional, cognitiva, social y nutricional. La presencia de fragilidad empeora el pronóstico de la cirugía oncológica, la quimioterapia y la radioterapia<sup>74</sup>. La presencia de FA complica aún más el tratamiento de los pacientes, ya que conlleva mayor riesgo de eventos trombóticos o hemorrágicos e insuficiencia cardíaca. Todo ello se debe no solo al propio tumor o al tratamiento anticoagulante, sino a los cambios metabólicos en pacientes pluripatológicos, las interacciones medicamentosas, el aumento de las caídas por debilidad o la peor adherencia terapéutica en caso de deterioro cognitivo o escaso apoyo social<sup>3,34,73</sup>. El abordaje de la fragilidad ha de ser multidisciplinario. Los programas de rehabilitación física, ajuste de la polifarmacia, intervención nutricional y apoyo psicológico y social tienen potencial utilidad para estos pacientes<sup>73</sup>.

Anticoagulación en pacientes con cáncer, FA y trombocitopenia Evaluación del riesgo hemorrágico <sup>a</sup>		
Plaquetas 50-100 × 10 <sup>9</sup> /l	Plaquetas 25-50 × 10 <sup>9</sup> /l	Plaquetas < 25 × 10 <sup>9</sup> /l
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBPM (a corto plazo)<sup>b</sup></li> <li>• ACOD<sup>c</sup></li> <li>• AVK (FAV + INR estable)<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBPM: 50% dosis terapéutica</li> <li>• Considere la transfusión de plaquetas</li> </ul>	Manejo individualizado

**Figura 3.** Anticoagulación de pacientes con cáncer, fibrilación auricular y trombocitopenia. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FAV: fibrilación auricular valvular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: razón internacional normalizada. <sup>a</sup>HAS-BLED > 3, decisión individualizada; para los pacientes con trombocitopenia leve y alto riesgo hemorrágico, se valora la indicación de cierre de la orejuela con el equipo de Cardio-Onco-Hematología. <sup>b</sup>Si se prevé una trombocitopenia transitoria. Revise las interacciones. <sup>c</sup>Los ACOD son una alternativa a la HBPM si no hay contraindicación y se prefiere la vía oral. Revise las interacciones. Utilice con precaución en pacientes con neoplasias gastrointestinales o genitourinarias y portadores de nefrostomía. No hay evidencia en pacientes con filtrado glomerular < 15 ml/min. Están contraindicados en la FAV. <sup>d</sup>AVK en caso de pacientes con FAV y controles estables de INR. Revise las interacciones.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

- La identificación y el tratamiento de los factores de riesgo CV y las comorbilidades relacionadas con la FA son esenciales para reducir su incidencia en pacientes onco-hematológicos.
- La presencia de FA, los antecedentes de FA o la posibilidad de presentarla no contraindican el uso de ningún TOH, aunque sí implican la necesidad de un abordaje multidisciplinario por COH.

- Para los pacientes con FA preexistente, se recomienda una consulta de COH para optimizar el tratamiento de la FA antes y durante el TOH.
- El diagnóstico de una nueva FA debe ser motivo de una consulta prioritaria con COH para decidir la mejor estrategia de tratamiento y evitar interrupciones innecesarias del TOH.
- Durante el tratamiento activo se opta, para la mayoría de los pacientes, por una estrategia de CF, dado que el CR tiene poco éxito en este periodo.
- Con la actual ausencia de escalas específicas para la valoración del riesgo tromboembólico de la FA en pacientes con cáncer activo, el tratamiento antitrombótico debe guiarse por la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Es necesario individualizar el tratamiento teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico.
- En general, el uso de AVK es problemático durante el TOH activo debido a la dificultad de asegurar valores estables de INR y el riesgo de interacciones medicamentosas.
- Para los pacientes portadores de prótesis mecánicas cardiacas o con estenosis mitral reumática moderada-grave, la decisión de mantener AVK o cambiar a HBPM debe ser individualizada.
- Aunque no hay datos directos sobre pacientes con FANV, los ACOD representan una opción segura y eficaz y son, a nuestro entender, la opción preferente en este contexto.
- La selección del ACOD debe individualizarse según el potencial de interacciones farmacológicas y la presencia de comorbilidades.
- Debe promoverse el desarrollo de escalas de riesgo específicas para estimar de manera precisa los riesgos tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con FA y cáncer activo.
- Son necesarios estudios aleatorizados que confirmen la eficacia y la seguridad de los ACOD en pacientes con FA y cáncer activo.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2019.03.017>.

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474–486.
- Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council. *Eur Heart J*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez 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: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768–2801.
- Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2552–2565.
- Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005443.
- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:945–953.
- Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer: the unmet need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:81–83.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eurpace*. 2016;18:1609–1678.
- 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;115:1090e–1094e.
- 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;165:355–357.
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 13.<sup>a</sup> ed Nueva York: McGraw-Hill Education; 2018.
- Catálogo de Medicamentos 2018. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018.
- RxList. Disponible en: <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>. Consultado 15 Mar 2019.
- Electronic Medicines Compendium. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc>. Consultado 15 Mar 2019.
- Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Consultado 15 Mar 2019.
- Tufano A, Galderisi M, Esposito L, et al. Anticancer drug-related nonvalvular atrial fibrillation: challenges in management and antithrombotic strategies. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44:388–396.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A. Prevention of atrial fibrillation in high-risk patients undergoing lung cancer surgery: The PRESAGE Trial. *Ann Surg*. 2016;264:244–251.
- García-Fernández FJ, Ibañez Criado JL, Quesada Dorador A, et al. Spanish Catheter Ablation Registry. 17th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:941–951.
- Kanmanthareddy A, Vallakati A, Reddy Yeruva M, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in the postpneumectomy population: a feasibility, safety, and outcomes study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:385–389.
- Hassan SA, Palaskas N, Kim P, et al. Chemotherapeutic agents and the risk of ischemia and arterial thrombosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:10.
- Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, et al. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:1079–1090.
- Abdel-Qadir H, Ethler JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120–127.
- Qi WX, Tang LN, Sun YJ, et al. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2013;24:2943–2952.
- Fitzpatrick T, Carrier M, Le Gal G. Cancer, atrial fibrillation, and stroke. *Thrombosis Res*. 2017;155:101–105.
- D'Souza M, Carlson N, Fosbol E, et al. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:651–658.
- Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:122–132.
- Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers and clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582–1590.
- Fauchier L, Chaize G, Gaudin AF, et al. Predictive ability of HAS-BLED, HEMOR-R2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016;17:85–91.
- Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, et al. 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*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.012>.
- Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, et al. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357–364.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended at primary care centers in Spain: The PAULA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769–776.
- Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, et al. Effectiveness of warfarin among patients with cancer. *J Gen Intern Med*. 2007;22:997–1002.
- Xiang E, Ahuja T, Raco V, et al. Anticoagulation prescribing patterns in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:89–98.
- Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;129:102–112.
- 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.
- Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-life patients with atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.03.009>.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;37:615–624.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017–2023.
- McBane li R, Loprinzi CL, Ashrani A, et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE Trial. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):421.

40. Franco-Moreno A, Cabezón-Gutiérrez L, Palka-Kotlowska M. Evaluation of direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated thrombosis: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-018-1783-2>.
41. Carrier M, Blais N, Crowther M, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr Oncol*. 2018;25:329–337.
42. 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.
43. 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;130:1440–1448.
44. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008987.
45. Russo V, Rago A, Papa AA, et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with malignancy: clinical practice experience in a single institution and literature. *Rev Semin Thromb Hemost*. 2018;44:370–376.
46. Ording AG, Horvath-Puho E, Adelborg K, et al. 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.
47. 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;2:200–209.
48. Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al. Effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer. *Korean Circ J*. 2018;48:406–417.
49. 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;120:213–217.
50. 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;269:152–157.
51. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20:1577–1583.
52. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779–2790.
53. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Perioperative and periprocedural management of antithrombotic therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:553–564.
54. Nishimura M, Sab S, Reeves RR, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation patients with a contraindication to oral anticoagulation: a focused review. *Europace*. 2018;20:1412–1419.
55. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:1397–1416.
56. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222–2231.
57. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardio-metabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050–2060.
58. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159–2169.
59. Williams B, Mancia G, Spieringet W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;36:1953–2041.
60. 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;72:1913–1922.
61. Ponikowski P, Voors A, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
62. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2536–2551.
63. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? *Circulation*. 2015;131:1824–1826.
64. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Prevalencia e incidencia tras el alta hospitalaria de neoplasias en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:267–273.
65. Donal E, Lip GY, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:355–383.
66. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *European Heart Journal: Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:631–638.
67. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
68. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434.
69. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
70. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Mar 17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
71. Samuelson Bannow BR, Lee AYY, Khorana AA, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:664–669.
72. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
73. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty in Elderly Patients With Heart Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:63–71.
74. Huisingh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J Geriatr Oncol*. 2017;8:8–15.