

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

Título: Hemorragia tras anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular: una oportunidad para diagnosticar cáncer.

Autor: FÁTIMA GARCÍA GONZÁLEZ

Tutor: BENITO JOSÉ REGUEIRO GARCÍA

Cotutor: EMAD ABU-ASSI ALNAKEEB

Departamento: Cardiología

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Junio 2020

AGRADECIMIENTOS

A mi cotutor, el Dr. Emad Abu-Assi Alnakeeb y al Dr. Sergio Raposeiras Roubín, por darme la oportunidad de hacer el Trabajo de Fin de Grado en su Servicio, y ayudarme a llevarlo a cabo.

A mi tutor, el Dr. Benito José Regueiro García por hacerlo posible.

A mis amigos, tanto los de siempre como los que conocí gracias a esta carrera, por ayudarme y acompañarme en este camino.

A mi familia, por todo.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 5 |
| RESUMO | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 8 |
| 1.1. Concepto y definición | 8 |
| 1.2. Epidemiología | 8 |
| 1.3. Factores de riesgo | 9 |
| 1.4. Etiología | 9 |
| 1.5. Fisiopatología | 10 |
| 1.5.1. Predisposición genética..... | 10 |
| 1.5.2. Anomalías estructurales de la aurícula | 10 |
| 1.5.3. Mecanismos electrofisiológicos | 10 |
| 1.5.4. Papel del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) | 11 |
| 1.5.5. Mecanismos fisiopatológicos | 11 |
| 1.6. Presentación clínica y diagnóstico | 12 |
| 1.6.1. Sintomatología de la FA | 12 |
| 1.6.2. Diagnóstico | 13 |
| 1.7. Clasificación | 14 |
| 1.7.1. Patrones de FA | 14 |
| 1.7.2. Tipos clínicos de FA..... | 15 |
| 1.8. Tratamiento | 15 |
| 1.8.1. Control de la frecuencia cardíaca | 15 |
| 1.8.2. Control del ritmo cardíaco | 16 |
| 1.8.3. Profilaxis reincidencia | 17 |
| 1.8.4. Prevención de accidentes cerebrovasculares..... | 18 |
| 1.9. Relación con el cáncer | 22 |
| 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 26 |
| 2.1. Justificación | 26 |
| 2.2. Objetivos | 26 |
| 2.2.1. Objetivo general | 26 |
| 2.2.2. Objetivos específicos | 26 |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS | 27 |
| 3.1. Tipo de estudio y ámbito de estudio | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2. Criterios de inclusión y exclusión..... | 27 |
| 3.2.1. Criterios de inclusión..... | 27 |
| 3.2.2. Criterios de exclusión..... | 27 |
| 3.3. Variables de estudio..... | 27 |
| 3.4. Metodología estadística..... | 28 |
| 3.4.1. Software estadístico empleado..... | 29 |
| 3.5. Aspectos éticos y medicolegales..... | 29 |
| 4. RESULTADOS..... | 30 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 39 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 44 |
| 7. ANEXO..... | 45 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 47 |

RESUMEN

Introducción y objetivos. Debido a su potencial hemorrágico, la terapia antitrombótica puede desenmascarar cánceres subyacentes no diagnosticados. Esto es especialmente relevante en pacientes con fibrilación auricular (FA) que precisan tratamiento crónico con terapia anticoagulante oral. El objetivo de este estudio es analizar la relación entre los eventos hemorrágicos en pacientes anticoagulados por fibrilación auricular y el ulterior diagnóstico de cáncer.

Material y métodos. Estudio retrospectivo observacional de pacientes incluidos en el registro CardioCHUVI-AF75, que incluyó todos los pacientes ≥ 75 años del área sanitaria de Vigo con diagnóstico confirmado de FA entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017.

Resultados. Se estudian un total de 8.754 pacientes; 61,7% eran mujeres. La media de edad fue de $82,7 \pm 4,5$ años. Se prescribieron antagonistas de la vitamina K en 6.091 pacientes (69,6%) y anticoagulantes directos en 2.662 (30,4%). Durante $3,0 \pm 1,8$ años de seguimiento, 2.171 pacientes sufrieron un evento hemorrágico y, en total, se diagnosticó cáncer en 479 pacientes.

Entre los pacientes con hemorragia, 198 de 2.171 (9,1%) se diagnosticaron de cáncer. Entre los pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer, 198 (41,3%) se diagnosticaron después de cualquier evento hemorrágico, y 78 (16,3%) después de una hemorragia grave. El cáncer gastrointestinal fue el más frecuente (33,8%), seguido del genitourinario (29,0%) y broncopulmonar (7,7%).

Conclusiones. Entre los pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulación oral crónica, aproximadamente 1 de cada 10 que sufren una hemorragia de cualquier gravedad, se diagnostican de cáncer subyacente como potencial precursor del evento hemorrágico. La mayoría de los cánceres diagnosticados en este estudio fue gastrointestinal o genitourinario.

Palabras clave. *Anticoagulación oral, hemorragia, cáncer, fibrilación auricular, ancianos, edad avanzada.*

RESUMO

Introdución e obxectivos. Polo seu potencial hemorráxico, a terapia anticoagulante pode sacar á luz cánceres subxacente non diagnosticado. Isto é especialmente relevante en pacientes con fibrilación auricular (FA) que precisan tratamento crónico con terapia anticoagulante oral. O obxectivo deste estudo é analizar a relación entre os eventos hemorráxicos en pacientes anticoagulados por fibrilación auricular y o posterior diagnóstico de cáncer.

Material e métodos. Estudo retrospectivo observacional de pacientes incluídos no rexistro CardioCHUVI-AF75, o cal incluíu todos os pacientes ≥ 75 anos da área sanitaria de Vigo con diagnóstico confirmado de FA entre o 1 de xaneiro de 2014 e o 31 de decembro de 2017.

Resultados. Estudiáronse un total de 8.754 pacientes; 61,7% eran mulleres. A media de idade foi de $82,7 \pm 4,5$ anos. Prescribíronse antagonistas de vitamina K en 6.091 pacientes (69,6%) e anticoagulantes directos en 2.662 (30,4%). Ao longo de $3,0 \pm 1,8$ anos de seguimento, 2.171 pacientes padeceron un evento hemorráxico e, en total, diagnosticouse cáncer en 479 pacientes.

Entre os pacientes con hemorraxia, 198 de 2.171 (9,1%) diagnosticáronse de cáncer. Entre os pacientes con novo diagnóstico de cáncer, 198 diagnosticáronse despois de calquera evento hemorráxico, e 78 (16,3%) despois dunha hemorraxia grave. O cáncer gastrointestinal foi o máis frecuente (33,8%), seguido do xenitourinario (29,0%) e o broncopulmonar (7,7%).

Conclusiones. Entre os pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulación oral crónica, aproximadamente 1 de cada 10 que sofren una hemorraxia de calquera gravidade, diagnóstícanse de cáncer subxacente como potencial precursor do evento hemorráxico. A maioría dos cánceres diagnosticados neste estudo foron gastrointestinal ou xenitourinario.

Palabras chave. *Anticoagulación oral, hemorraxia, cáncer, fibrilación auricular, anciáns, idade avanzada.*

ABSTRACT

Introduction and aims. Owing to its haemorrhagic potential, antithrombotic therapy can expose underlying undiagnosed cancers. This is particularly relevant when it comes to patients with atrial fibrillation who require a chronic treatment based on oral anticoagulant. The aim of the present study is to analyse the relationship between the bleeding events experienced by anticoagulant patients with atrial fibrillation and the subsequent diagnosis of cancer.

Materials and methods. Retrospective observational study in patients belonging to the CardioCHUVI-AF_75 Register, which comprises all patients ≥ 75 years old from Vigo's Healthcare Area with a confirmed diagnosis of AF between 1st January 2014 and 31st December 2017.

Outcomes. An amount of 8754 patients were studied, among which 61,7% were women. The average age was $82,7 \pm 4,5$ years. Vitamin K antagonist drugs were prescribed to 6091 patients (69,6%) and direct anticoagulants to 2.663 (30,4%). In a $3,0 \pm 1,8$ year follow-up time, 2.171 patients suffered from a bleeding event. Furthermore, an amount of 479 patients were diagnosed with cancer.

Among patients with bleeding, 198 out of 2.171 (9,1%) were diagnosed with cancer. Among patients with a new diagnosis of cancer, 198 (41,3%) cases were diagnosed after a bleeding event, and 78 (16,3%) after a major bleeding. Gastrointestinal cancer had the greatest number of occurrences, (33,8%), followed by genitourinary cancer (29,0%) and bronchopulmonary cancer (7,7%).

Conclusions. Among patients with atrial fibrillation who were treated with chronic oral anticoagulation, approximately 1 out of 10 who experience a bleeding of any severity are diagnosed with underlying cancer as a potential precursor to the bleeding event. Most of the cancers diagnosed in this study were gastrointestinal or genitourinary.

Keywords. *Advanced age, atrial fibrillation, bleeding, cancer, elders, oral anticoagulation.*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular en la cual la aurícula se activa de manera no coordinada sin contracción efectiva (1). Sus características en el electrocardiograma (ECG) son: intervalo R-R irregular, ausencia de onda P y actividad auricular irregular (2).

Es una de las causas más importantes de accidentes cerebrovasculares (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), muerte súbita y mortalidad cardiovascular en todo el mundo (3).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La FA es la arritmia más frecuente con repercusión clínica, siendo también la arritmia que mayor número de consultas a servicios de urgencias e ingresos hospitalarios genera (4). Afecta a un 1-2% de la población general y está previsto que se incremente la prevalencia en los próximos años, estimándose que por lo menos se doblará en los próximos 50 años (5), debido a esta aumenta considerablemente con la edad (del 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80). Se ha estimado, a través de un estudio poblacional realizado por la Sociedad Española de Cardiología, que un 4,4% de la población española > 40 años presenta FA, suponiendo que más de 1 millón de personas en España padece FA en sus distintas formas clínicas (6,7).

La incidencia y la prevalencia de la FA ajustada por edad son más bajas en las mujeres tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, mientras que el riesgo de muerte en las mujeres es similar o mayor que el de los varones (8). Las mujeres se presentan más sintomáticas que los varones, siendo típicamente más mayores y asociando más comorbilidades (9).

| Edad | Varones | Mujeres |
|--------------|------------|------------|
| 40-46 años | 0,5 | 0,2 |
| 50-59 años | 0,9 | 1,1 |
| 60-69 años | 5,3 | 4,0 |
| 70-79 años | 11,9 | 9,3 |
| >80 años | 17,0 | 18,1 |
| Total | 4,4 | 4,5 |

Tabla 1. Prevalencia de la FA en la población española. Fuente (1,7)

En un porcentaje significativo de los casos, se asocia con patología cardíaca orgánica, no obstante, cada vez más se relaciona con la combinación de factores de riesgo cardiovasculares muy ligados al estilo de vida en ausencia de cardiopatía establecida (10).

1.3. FACTORES DE RIESGO

| FACTORES DE RIESGO DE FA | |
|--|---|
| Edad avanzada Hipertensión arterial (HTA) Diabetes mellitus (DM) Infarto agudo de miocardio (IAM) Enfermedad valvular Insuficiencia cardíaca (IC) Obesidad Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) Cirugía cardíaca Tabaco Ejercicio Consumo de alcohol Hipertiroidismo | Ascendencia europea Historia familiar Variantes genéticas Electrocardiográficos <ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia de ventrículo izquierdo Ecocardiográficos <ul style="list-style-type: none"> - Dilatación de aurícula izquierda (AI) - Acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo (VI) disminuido - Adelgazamiento de la pared del VI. Biomarcadores <ul style="list-style-type: none"> - Aumento Proteína C Reactiva (PCR) - Aumento Péptido Natriurético Cerebral (BNP) |

Tabla 2. Factores de riesgo de FA. Fuente (2)

Varios factores de riesgo tanto clínicos, como electrocardiográficos, ecocardiográficos y biomarcadores se han asociado con un riesgo aumentado de FA, algunos de los cuales se muestran en la tabla 1. Así, actuando sobre algunos de estos factores de riesgo (control de presión arterial, disminución de peso, ...) podría ser posible prevenir algunos casos de FA (2).

1.4. ETIOLOGÍA

La aparición de esta arritmia puede estar en relación con:

- Alteraciones estructurales del tejido auricular ocasionadas por fibrosis, dilatación, hipertrofia, o enfermedades infiltrativas (amiloidosis, hemocromatosis, ...), obesidad, alcohol, drogas o hipertiroidismo.
- Alteraciones electrofisiológicas consecuencia de cambios en el potencial de acción, acortamiento del periodo refractario y modificación del transporte intracelular de calcio (2).

| CAUSAS MÁS FRECUENTES DE FA | | |
|---|--|--|
| Enfermedad cardíaca o valvular: Cardiopatía isquémica (CI) Enfermedad cardíaca reumática Enfermedad del seno Síndrome de preexcitación, Eolf Parkinson White (WPW) IC Menos frecuentemente: miocardiopatía, enfermedad pericárdica, defectos del tabique interauricular, mixoma auricular. | Causas no cardíacas: HTA Tirotoxicosis Infecciones agudas (sobre todo neumonía) Trastornos electrolíticos Cáncer de pulmón Embolismo pulmonar DM SAOS | Relacionados con la dieta y estilo de vida: Sobrecarga emocional o física Consumo excesivo de alcohol Consumo de cocaína Obesidad Postquirúrgica (cirugía cardíaca y toracotomía) |

Tabla 3. Causas más frecuentes de FA. Fuente (1)

1.5. FISIOPATOLOGÍA

1.5.1. Predisposición genética

Se conoce que hasta un tercio de los pacientes con FA portan variantes genéticas que predisponen a padecer la patología, aunque el riesgo añadido que conllevan es relativamente bajo (11). Las variantes genéticas con más importancia están próximas al gen del factor de transcripción 2 homeodominio en el cromosoma 4q25, pudiendo modificar el riesgo de FA hasta 7 veces (12).

Identificar estas variantes mediante análisis genómico podría ser útil para seleccionar a los pacientes que se podrían beneficiar del control del ritmo o la frecuencia cardíaca, pudiendo ser una herramienta para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la FA en el futuro. No obstante, actualmente no se puede recomendar la realización sistemática de estas pruebas para identificar las variables genéticas comunes asociadas a la FA (13–15).

1.5.2. Anomalías estructurales de la aurícula

Cualquier alteración en la arquitectura de la aurícula puede aumentar potencialmente la susceptibilidad a sufrir FA. Estos cambios (por ejemplo, inflamación, fibrosis, hipertrofia, ...) ocurren en el contexto de patologías cardíacas asociadas a hipertensión, enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular, cardiomiopatías e IC, las cuales tienden a aumentar la presión auricular izquierda causando dilatación auricular y alterando el grosor de la pared. De manera similar, la isquemia auricular causada por patologías como la enfermedad arterial coronaria o enfermedades infiltrativas como amiloidosis, sarcoidosis o hemocromatosis pueden también promover la FA (2).

Incluso los factores no cardíacos asociados a FA (hipertensión, SAOS, obesidad, uso de drogas o alcohol e hipertiroidismo) tienen efectos fisiopatológicos que afectan a la estructura o función de la célula auricular. En los pacientes con FA paroxística en los que no se reconoce enfermedad cardíaca, las biopsias auriculares han revelado infiltrados inflamatorios consistentes con miocarditis y fibrosis (2,16).

1.5.3. Mecanismos electrofisiológicos

De acuerdo con un estudio realizado por Haissaguerre et al. descargas focales ectópicas localizadas en las venas pulmonares podrían iniciar la FA (17). Las venas pulmonares y sus uniones con las aurículas tienen propiedades anatómicas y electrofisiológicas únicas que pueden explicar su potencial arritmogénico (2). Este descubrimiento llevó al desarrollo de técnicas de aislamiento de las venas pulmonares ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de FA.

1.5.4. Papel del Sistema Nervioso Autónomo (SNA)

Tanto el aumento del tono simpático como del parasimpático pueden provocar arritmias auriculares. La acetilcolina activa un canal de potasio específico que acorta la duración del potencial de acción y el periodo refractario, aumentando la susceptibilidad a la reentrada. Por otra parte, la estimulación del simpático aumenta el calcio intracelular, promoviendo automaticidad y los fenómenos desencadenantes (2).

1.5.5. Mecanismos fisiopatológicos

1.5.5.1. Remodelado por taquicardia auricular

La naturaleza progresiva de la propia FA causa cambios eléctricos y estructurales en la aurícula que perpetúan la arritmia. Es por esto por lo que frecuentemente FA paroxísticas evolucionan a FA permanentes en un periodo variable de tiempo. Debido a esto la cardioversión de una FA y el mantenimiento del ritmo sinusal es más exitoso si se realiza en los primeros 6 meses (18).

1.5.5.2. Inflamación y Estrés Oxidativo

Procesos inflamatorios (asociados a pericarditis y cirugía cardíaca, por ejemplo) correlacionados con un aumento de la Proteína C Reactiva (PCR) pueden estar asociados a la FA. Los niveles plasmáticos de PCR e interleuquina-6 (IL-6) están elevados en pacientes con FA; de hecho, el aumento de PCR predice el desarrollo de FA y la recaída tras la cardioversión.

El envejecimiento, el estrés, la inflamación y la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) pueden causar daño oxidativo en la aurícula. Estos cambios oxidativos presentes en los pacientes con FA están asociados con la regulación al alza de genes relacionados con la producción de especies reactivas de oxígeno (2,19).

1.5.5.3. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

El estímulo del SRAA promueve efectos estructurales y electrofisiológicos auriculares y ventriculares que aumentan la susceptibilidad a sufrir arritmias. La activación de la cascada de señalización produce un aumento del calcio intracelular, hipertrofia, apoptosis, liberación de citoquinas e inflamación, estrés oxidativo, y producción de factores de crecimiento que estimulan la fibrosis, además de una posible modulación de canales iónicos.

Componentes de este SRAA (como angiotensina II, enzima convertidora de angiotensina (ECA), y aldosterona), se sintetizan localmente en el miocardio auricular y aumentan durante la taquicardia auricular y la FA. Variantes en el gen de la ECA producen aumentos de angiotensina II que pueden elevar el riesgo de FA.

La aldosterona juega un papel muy importante en la inflamación y fibrosis mediada por angiotensina II; de hecho, en pacientes con hiperaldosteronismo primario la incidencia de FA está aumentada. Se ha visto en modelos experimentales de IC que el uso de espironolactona y eplerenona disminuyen la fibrosis auricular y la susceptibilidad a la FA, y la terapia con eplerenona está asociada a un descenso de incidencia de FA en pacientes con IC (2,20)

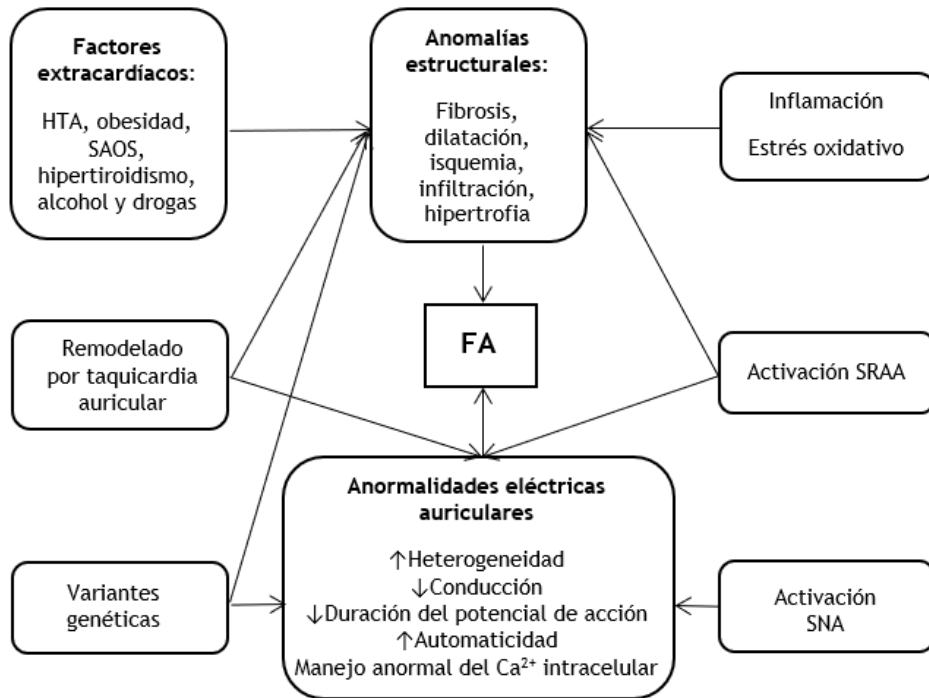


Figura 1. Fisiopatología de la FA. Fuente (2)

1.6. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

1.6.1. Sintomatología de la FA

Los pacientes que sufren FA tienen una calidad de vida inferior con respecto a los grupos control sanos, ya que presentan una serie de síntomas entre los cuales se encuentran: letargo, palpitaciones, disnea, estrés psicosocial y trastornos del sueño. De acuerdo a las Guías ESC 2016 (3), se recomienda emplear la escala modificada de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) para la clasificación de los síntomas en la práctica clínica y los estudios de investigación para cuantificar los síntomas relacionados con la FA.

| Escala EHRA modificada | Síntomas | Descripción |
|------------------------|-----------------|--|
| 1 | Ninguno | |
| 2a | Leves | La actividad normal no está afectada, los síntomas no causan molestia al paciente |
| 2b | Moderados | La actividad normal no está afectada, pero los síntomas suponen un problema para el paciente |
| 3 | Graves | La actividad diaria normal se ve afectada por los síntomas |
| 4 | Discapacitantes | Se interrumpe la actividad diaria normal del paciente |

Tabla 3. Escala modificada de la EHRA. Fuente (21)

Hemodinámicamente la FA se caracteriza por la ausencia de contracción auricular efectiva, ocasionando una pérdida de la contribución auricular al llenado de los ventrículos. Este hecho puede producir una disminución en el gasto cardíaco ocasionando hipotensión, síncope e IC.

Debido a la estasis sanguínea que se ocasiona en la aurícula por esta falta de contracción, pueden formarse trombos (sobre todo en la orejuela de la aurícula izquierda) que pueden llegar a producir embolismos sistémicos.

1.6.2. Diagnóstico

El diagnóstico de FA se basa en la historia clínica del paciente y su exploración física, y es confirmado mediante ECG, monitorización ambulatoria del ritmo (por ejemplo, por telemetría, Holter, ...), Holter implantable subcutáneo, marcapasos o desfibrilaciones, y en casos más raros, mediante estudio electrofisiológico.

En la anamnesis debemos recabar información acerca de síntomas, tiempo desde su aparición, frecuencia, duración, factores que los precipitan, forma de comienzo y finalización de estos, si hay uso de fármacos y respuesta obtenida, coexistencia de patología cardíaca y factores asociados como hipertiroidismo o enolismo. La exploración física deberá de ser detallada, en busca de signos de insuficiencia cardíaca u otros problemas tanto cardíacos como extracardíacos (2).

El ECG de 12 derivaciones está recomendado para establecer el diagnóstico en caso de sospecha clínica de FA, determinar la frecuencia cardíaca de la misma y advertir la posible presencia de defectos de conducción, isquemia o signos de patología estructural. En la monitorización del ritmo cardíaco mediante un ECG debe registrarse el patrón típico de FA: intervalos R-R irregulares y ondas P indistinguibles o no definidas. Una convención aceptada establece que un episodio que dura más de 30 s se considera diagnóstico (3).

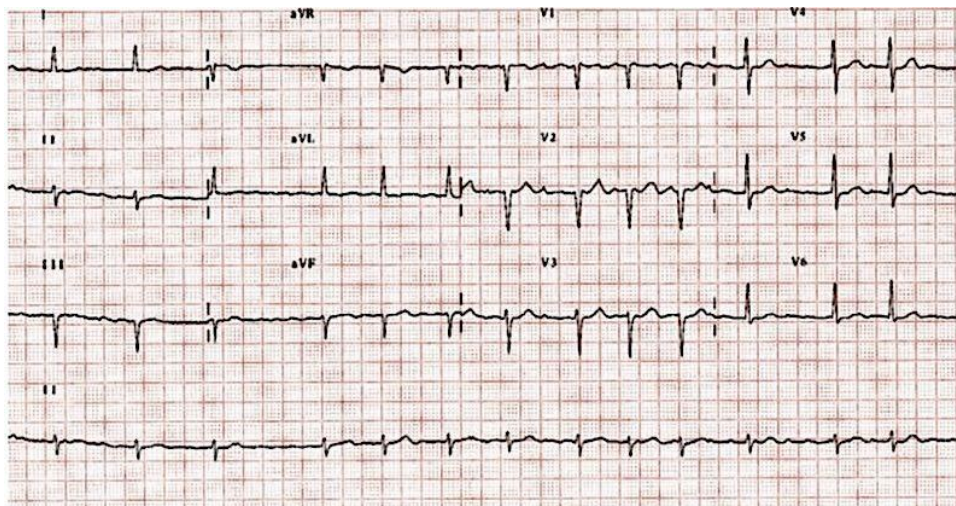


Figura 2. ECG de un paciente en FA. Fuente (22)

Además de ECG, a todos los pacientes con FA se les debe realizar un ecocardiograma transtorácico para detectar cardiopatía estructural, evaluar la función cardíaca y el tamaño auricular; y una analítica de laboratorio que incluya electrolitos, perfil tiroideo, hepático y renal, y hemograma (2).

1.6.2.1. FA asintomática o silente

La FA asintomática no es detectada frecuentemente y puede causar consecuencias graves como ACV o muerte. Es por esto que desde el *Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS)* de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) recomiendan un cribado de la FA mediante la toma de pulso oportunistamente en atención primaria en personas con 65 años o más, y realización de ECG si el pulso es irregular (6).

1.7. CLASIFICACIÓN

1.7.1. Patrones de FA

De acuerdo con la presentación, la duración y la terminación espontánea de los episodios de FA, se distinguen 5 tipos (3):

| Patrón de FA | Definición | Terminación espontánea |
|----------------------------------|---|--|
| FA diagnosticada por primera vez | No ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración o la presencia y gravedad de los síntomas | |
| FA paroxística | Autolimitada. Algunos episodios pueden durar hasta 7 días. Los episodios que se revierten en <7 días se consideran paroxísticos | Sí, en la mayoría de los casos <48 horas |
| FA persistente | Continua, de duración ≥ 7 días, incluidos los episodios terminados después de ≥ 7 días | No |
| FA persistente de larga duración | Continua de duración ≥ 1 año tras adoptar estrategia de control de ritmo | No |
| FA permanente | Tanto el paciente como el médico asumen la FA. No se adoptan intervenciones de control de ritmo. | |

Tabla 4. Patrones de la FA.

1.7.2. Tipos clínicos de FA

El riesgo de padecer FA aumenta en presencia de una serie de estados fisiológicos y patológicos (figura 1). Aun siendo el patrón de FA similar, los mecanismos que la desencadenan varían sustancialmente dependiendo de la etiología de esta. La estratificación de los pacientes según las causas subyacentes puede ser útil en la práctica clínica.

1.8. TRATAMIENTO

1.8.1. Control de la frecuencia cardíaca

El control de la frecuencia cardíaca (FC) es una parte importante del tratamiento de los pacientes con FA, y a menudo es suficiente para conseguir controlar los síntomas de la patología.

En el contexto de un episodio agudo de FA de nueva aparición suele ser necesario el control de la frecuencia. En este caso los fármacos de elección serán los betabloqueantes y los calcio antagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem), dada su rápida acción y su eficacia.

Para el control de la FC a largo plazo los betabloqueantes en monoterapia son los fármacos de primera elección. Tanto el verapamilo como el diltiazem proporcionan un control razonable de la FC, pero se deben evitar en pacientes con IC con fracción de eyección reducida debido a su efecto inotrópico negativo.

En caso de no obtener un control con los grupos farmacológicos anteriores, se puede valorar agregar digoxina o amiodarona, esta última como último recurso para pacientes con

inestabilidad hemodinámica o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) muy reducida.

La elección de los fármacos debe de realizarse de manera individualizada, comenzando el tratamiento a dosis bajas, subiéndolas gradualmente para lograr el alivio sintomático. Se debe considerar una frecuencia cardíaca en reposo <110 lpm como objetivo inicial del control de la FC (3).

1.8.2. Control del ritmo cardíaco

El objetivo del tratamiento para el control del ritmo cardíaco es revertir la FA a ritmo sinusal. No se ha demostrado que esta estrategia mejore los resultados en pacientes con FA, por lo que este tratamiento solamente está indicado para mejorar los síntomas de los pacientes que siguen sintomáticos tras el control de la frecuencia cardíaca.

Existen dos estrategias de control del ritmo cardíaco (3):

- Cardioversión farmacológica (CVF): distinguimos dos situaciones.
 - Pacientes sin cardiopatía estructural o historia de cardiopatía isquémica: flecainida, propafenona (antiarrítmicos clase Ic) o vernakalant.
 - Pacientes con IC o cardiopatía isquémica: amiodarona.
- Cardioversión eléctrica directa sincronizada (CVE): es el método de elección en pacientes con deterioro hemodinámico y FA de nueva aparición. Revierte rápida y eficazmente la FA a ritmo sinusal y se asocia a hospitalizaciones más cortas que mediante CVF. Es necesaria la previa sedación de los pacientes mediante midazolam o Propofol.

Los pacientes que son sometidos a cardioversión tienen un riesgo aumentado de ACV si no están anticoagulados. Es importante saber el tiempo que ha durado el episodio de FA:

- En pacientes en los que se ha mantenido > 48 horas hay dos maneras de actuar:
 - Comenzar la anticoagulación 3 semanas y a continuación realizar la cardioversión.
 - Someterse a un ecocardiograma transesofágico (ETE), ya que puede excluir la mayoría de los trombos en la aurícula izquierda y permitir la cardioversión inmediata.
- En pacientes en los que el episodio ha durado < 48 horas se puede proceder a la cardioversión inmediata.

En ambos casos, tras la cardioversión se debe mantener la anticoagulación oral (ACO) 4 semanas (en los casos que no se requiera anticoagulación crónica, ver punto 1.8.4).

1.8.3. Profilaxis reincidencia

Se emplea en pacientes con múltiples episodios de FA, especialmente si son muy sintomáticos.

1.8.3.1. Fármacos antiarrítmicos

El objetivo del tratamiento con fármacos antiarrítmicos a largo plazo es mejorar la sintomatología de la FA. El tratamiento con estos fármacos puede duplicar el mantenimiento del ritmo sinusal comparado con la ausencia de tratamiento (23). Es preciso evaluar la elección del fármaco antiarrítmico teniendo en cuenta las comorbilidades, el RCV, los efectos secundarios de los fármacos, las preferencias del paciente y la carga sintomática.

Se recomienda la administración de droneradona, flecainida, propaferona o sotalol en pacientes con función ventricular izquierda normal y sin datos de hipertrofia de ventrículo izquierdo. En pacientes con IC se recomienda el uso de amiodarona, esta es más eficaz que otros antiarrítmicos para la prevención de la recurrencia, pero asocia más efectos adversos, por esta razón no es de primera elección (3).

1.8.3.2. Ablación de las venas pulmonares con cateterismo

Es recomendable la ablación con catéter de la FA paroxística sintomática para mejorar la sintomatología en pacientes con recurrencias sintomáticas en tratamiento antiarrítmico. El fin del procedimiento es conseguir el aislamiento completo de las venas pulmonares seguidamente de la ablación de la pared posterior de la AI.

Los pacientes anticoagulados no deben suspender la anticoagulación durante la ablación. La anticoagulación debe mantenerse durante mínimo 8 semanas en todos los pacientes (3).

1.8.3.3. Cirugía

Los procedimientos quirúrgicos de la FA se basan en crear cicatrices en el tejido auricular para aislar la conducción aberrante evitando los fenómenos de reentrada.

El procedimiento de laberinto (Cox maze) es una técnica clásica que consiste en hacer varias incisiones para crear un laberinto eléctrico a través del cual el impulso llega al nodo auriculoventricular previniendo la arritmia. Esta técnica y otras similares se realizan sobre todo en pacientes en los que la FA coexiste con otra cardiopatía que precise cirugía. Actualmente se cuenta con tecnología que facilita el procedimiento, resultando más reproducible y viable mediante minitoracotomía (3).

1.8.4. Prevención de accidentes cerebrovasculares

Para reducir el riesgo embólico inherente a la FA el tratamiento de elección es la ACO. El tratamiento con ACO puede prevenir en gran medida los ACV isquémicos en los pacientes con FA y prolongar su supervivencia (24).

1.8.4.1. Predicción del riesgo de ACV

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda la estratificación del riesgo de ACV de los pacientes con FA mediante la escala CHA₂DS₂-VASc. Esta escala ha simplificado la decisión de indicación de ACO en estos pacientes.

| | FACTOR DE RIESGO | Puntos |
|----|--|--------|
| C | “Cardiopatía” Signos/síntomas de IC o evidencia de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (FEVI reducida) | +1 |
| H | Hipertensión arterial Presión arterial en reposo >140/90 mmHg >2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo | +1 |
| A2 | “Age” Edad ≥ 75 años | +2 |
| D | Diabetes mellitus Glucosa en ayunas ≥126 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante oral/insulina | +1 |
| S2 | “Stroke” ACV, AIT o tromboembolia previos | +2 |
| V | “Vasculopatía” Infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica o placa aórtica previos | +1 |
| A | “Age” Edad entre 65 y 74 años | +1 |
| Sc | Sexo femenino | +1 |

Tabla 5. Escala CHA₂DS₂-VASc. Modificada de (3).

Hay amplia evidencia de que los pacientes varones con una puntuación ≥ 2 y mujeres con ≥ 3 se benefician de un tratamiento con ACO. Hoy en día se dispone de cierta evidencia para recomendar también su uso en pacientes varones con ≥ 1 punto y mujeres con ≥ 2 puntos, por lo que se debe considerar y buscar un equilibrio entre la reducción esperada del riesgo de ACV y el riesgo de hemorragia, así como las preferencias del paciente. No parece que el sexo femenino por sí mismo aumente el riesgo de ACV en ausencia de otros factores. Para pacientes de ambos sexos con FA, sin otros factores de riesgo de ACV, no se recomienda el tratamiento anticoagulante o antiagregante para la prevención.

A día de hoy, no se recomienda el tratamiento antiplaquetario en monoterapia para la prevención de ACV en pacientes con FA, con independencia del riesgo de ACV (3).

1.8.4.2. Escalas de riesgo de hemorragia

Estas escalas de valoración de riesgo de hemorragia ayudan a identificar a los pacientes de mayor riesgo de padecer algún tipo de hemorragia. No obstante, una puntuación alta no debería ser contraindicación de ACO, sino que obliga a la realización de un seguimiento estrecho. Se deben identificar los factores de riesgo y corregir los que sean tratables (3).

Entre las escalas más utilizadas se encuentran HAS-BLED, ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*), o ABC (incluye edad, biomarcadores e historia clínica).

De acuerdo con un estudio publicado en 2018 que comparaba la utilización de las escalas HAS-BLED, ATRIA y ORBIT en pacientes con FA tratados con fármacos no AVK, la escala HAS-BLED clasificó a menos pacientes con bajo riesgo y logró la mayor utilidad clínica si se aplica un umbral de intervención hemorrágica mayor del 2%, mientras que el beneficio de otros puntajes solo fue evidente en umbrales más altos (25).

| | Escala HAS-BLED | Puntos |
|---|---|--------|
| H | Hipertensión arterial | +1 |
| A | Función renal o hepática alteradas (1 punto cada una) | 1 o 2 |
| S | “Stroke”: ACV | 1 |
| B | “Bleeding”: Hemorragia | 1 |
| L | “Lábil INR” | 1 |
| E | Edad avanzada (>65 años) | 1 |
| D | “Drugs”: fármacos o alcohol (1 punto cada uno) | 1 o 2 |

Tabla 6. Escala HAS-BLED

Un riesgo ≥ 3 en la escala HAS-BLED indica “alto riesgo” de hemorragia y puede requerir una observación más cercana del paciente, monitorización estrecha del INR, etc. (2)

1.8.4.3. Anticoagulación oral permanente

El tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de ACV (y otros eventos embólicos) en aproximadamente dos tercios, independientemente del riesgo inicial.

1.8.4.3.1. Antagonistas de la vitamina K (AVK)

El grupo de fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) comprende fenprocumón, acenocumarol y warfarina. El tratamiento con estos fármacos reduce en 2/3 el riesgo de ACV y en 1/4 la mortalidad en comparación con un grupo control (con AAS o sin tratamiento) (24). Su uso está limitado por su estrecho margen terapéutico, que requiere una monitorización frecuente y ajuste de dosis, además de múltiples interacciones con alimentos y otros fármacos.

Actualmente, los AVK son el único tratamiento seguro en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica (3).

En España, el AVK más empleado es el acenocumarol. No obstante, la mayor parte de la evidencia disponible acerca de la eficacia y la seguridad de estos fármacos proviene de estudios realizados con warfarina, asumiéndose los resultados para el resto de los fármacos AVK. De acuerdo con el estudio PAULA (estudio transversal cuyo objetivo fue la determinación del grado de control de la anticoagulación durante los 12 meses previos en pacientes con FA no valvular en tratamiento con AVK en atención primaria en España), el control de la anticoagulación fue similar independientemente del tipo de AVK, no observándose diferencias en cuanto a la aparición de episodios tromboembólicos, hemorrágicos o cardiovasculares (26,27).

1.8.4.3.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) son una adecuada alternativa a los AVK en prevención de ACV en pacientes con FA. Cuentan con un efecto predecible sin necesidad de una monitorización regular. Es por esto que el tratamiento con estos fármacos es especialmente útil en pacientes quien, a pesar de un buen cumplimiento, tienden a mostrar fluctuaciones en el INR con el tratamiento con AVK; pacientes con interacciones medicamentosas con AVK; o en quien la monitorización frecuente del INR es difícil por razones logísticas (28). Existen dos tipos en función de su mecanismo de acción:

- Inhibición directa de la trombina: dabigatrán.
- Inhibición del factor Xa: apixabán, edoxabán y rivaroxabán.

1.8.4.3.3. Comparación entre AVK y NACOs

Se han realizado 4 grandes estudios con NACOs: ARISTOTLE para apixabán, ROCKET AF para rivaroxabán, RE-LY para dabigatrán y ENGAGE AF TIMI 48 para edoxaban; en los que han participado más de 72000 pacientes de aproximadamente 40 países. Los pacientes participantes en estos estudios fueron randomizados con una dosis fija de NACOs o una dosis ajustada de warfarina para un INR entre 2,0 y 3,0.

3 dosis de NACOs (20 mg de rivaroxabán, 110 mg dos veces al día de dabigatrán, y 30 mg de edoxabán) demostraron ser no inferiores a la administración de warfarina en prevención de ictus y embolismo sistémico; mientras que 4 dosis de NACOs (5 mg de apixabán dos veces al día, 150 mg dos veces al día de dabigatrán y 60 mg de edoxabán) demostraron ser estadísticamente superiores al tratamiento con warfarina.

La incidencia de hemorragia intracraneal, uno de los problemas más preocupantes de la anticoagulación oral, fue marcadamente inferior en el grupo de pacientes a tratamiento con NACOs en los 4 estudios. Asimismo, un metaanálisis realizado por Ruff et al. mostró que el uso de NACOs reducía el riesgo de ictus o embolia sistémica (RR 0,81, IC 95% 0,73-0,91, $p < 0,0001$), la mortalidad (RR 0,90, IC 95 0,85-0,95%, $p=0,0003$), y las hemorragias mayores (RR 0,86, IC 95% 0,73-1,00, $p=0,06$) en comparación con warfarina (29,30).

En cuanto al número de hemorragias gastrointestinales fueron similares en los pacientes tratados con apixabán con respecto al grupo control, mientras que se observó un aumento de riesgo de hemorragia gastrointestinal con dabigatrán (aumento de un 50%) y rivaroxabán (3).

Estudios publicados muestran una tasa de hemorragia mayor en pacientes con FA a tratamiento con AVK entre un 1,3 y un 7,2% por año; mientras que en pacientes tratados con NACOs la tasa de hemorragias mayores fue similar o ligeramente inferior a las de pacientes con AVK, tanto en ensayos clínicos en fase III como en estudios de pacientes del mundo real. No obstante, a pesar de que todos los nuevos agentes anticoagulantes demostraron una tasa de hemorragia intracraneal significativamente menor que la warfarina, el riesgo hemorrágico global no es despreciable.

1.8.4.4. Complicaciones hemorrágicas tras anticoagulación oral en pacientes con FA

Un trabajo publicado en 2019 por Bertomeu-González et al. (31), estudió, mediante un estudio observacional retrospectivo, 2081138 hospitalizaciones de 151 hospitales del Sistema Nacional de Salud Español con el fin de determinar el tipo de hemorragias y la mortalidad de los pacientes anticoagulados por FA no valvular. Analizaron un total de 5783 hospitalizaciones en las que las hemorragias más frecuentes fueron de origen digestivo (43,6%), seguido de cerebral (30,6%). De las hemorragias digestivas, tan solo un 27% fueron altas. La mortalidad hospitalaria fue del 15,2%, contra 10,8% de mortalidad entre los pacientes con hemorragias sin FA.

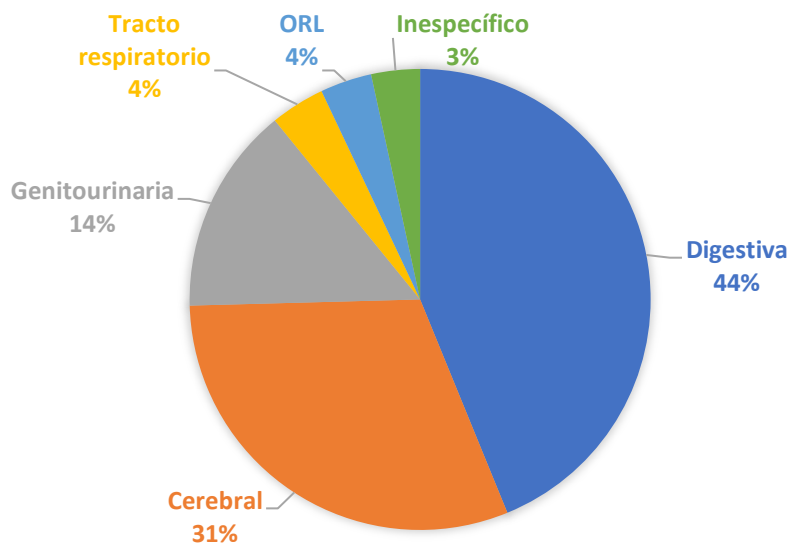


Figura 3. Localización de las hemorragias en este estudio. Fuente (31).

Un estudio de características similares fue realizado en una cohorte de pacientes daneses por Lamberts et al. (32) en 54231 pacientes a tratamiento con diferentes ACOs (7963 apixabán, 6715 rivaroxaban, 15413 dabigatran y 24230 warfarina). De entre ellos, 2418 pacientes (4,5%) experimentaron una hemorragia mayor durante el periodo de seguimiento. Los pacientes a tratamiento con rivaroxabán, dabigatrán y warfarina tuvieron más riesgo de padecer una hemorragia que los que fueron tratados con apixaban. Los lugares más comunes de hemorragia fueron el tracto gastrointestinal, renal e intracraneal.

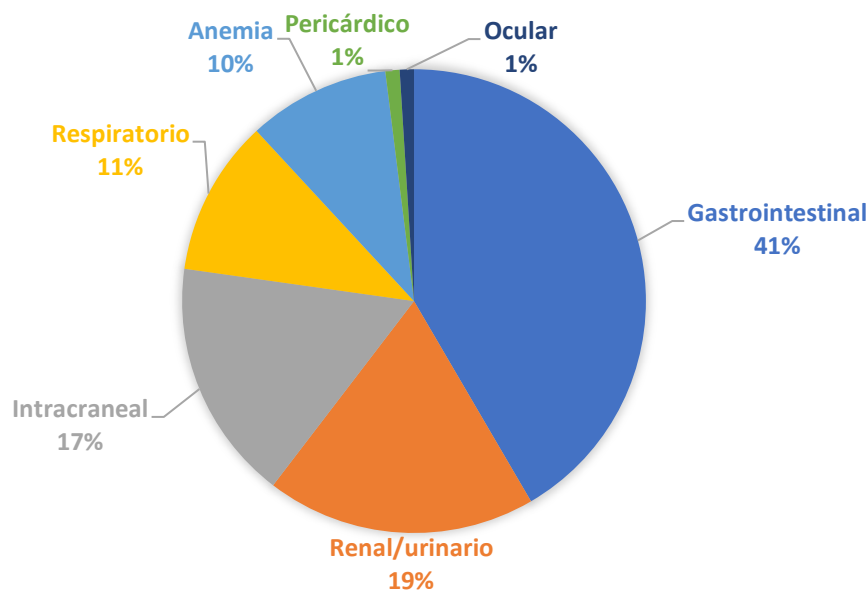


Figura 4. Distribución y tipo de hemorragias graves. Fuente (32).

1.9. RELACIÓN CON EL CÁNCER

Evidencia reciente sugiere una asociación entre el cáncer y la FA, aunque la magnitud exacta y los mecanismos subyacentes aún no están claros.

De acuerdo al informe *Las cifras del Cáncer en España* (33), editado anualmente por la Sociedad Española de Oncología médica, el cáncer es una de las causas principales de morbi-mortalidad a nivel mundial. En el año 2018 se registraron a nivel mundial 18,1 nuevos casos de cáncer, y las estimaciones indican que el número de nuevos casos podrá incrementarse hasta 29,5 millones en 2040.

Según la última información del Instituto Nacional de Estadística correspondiente a los datos del año 2018, los tumores constituyen la segunda causa de muerte en España (26,4% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Los tumores son la primera causa de muerte entre los varones en España (297,8 fallecidos por cada 100000), y la segunda causa en mujeres (186,7).

Es por esto por lo que es muy relevante a nivel de salud pública la relación entre el cáncer y la FA. Estos últimos años se han realizado diferentes estudios que apuntan a que el diagnóstico de FA está asociado a un riesgo aumentado de incidencia de cáncer:

Un estudio realizado en una cohorte danesa de pacientes comparó la incidencia de cáncer entre pacientes diagnosticados de FA con la esperada en la población danesa, observando un riesgo relativo de 1,31. El riesgo relativo aumentó para todos los tipos de cáncer, pero en especial para los cánceres de pulmón, riñón y colon; y fue especialmente alto en el periodo inmediato tras el diagnóstico de FA. Después de los tres primeros meses de seguimiento, el riesgo total de cáncer y de cánceres sitio-específicos fue solo modestamente (aunque persistentemente) superior. La rápida caída del riesgo relativo tras los tres primeros meses del diagnóstico de FA sugiere que los cánceres seguramente ya estarían presentes en el momento del diagnóstico de la FA, y no ser consecuencia de esta (34).

Resultados similares fueron recogidos en otro estudio de cohorte danesa, donde establecen que el diagnóstico de FA está asociado con un aumento de incidencia de diagnóstico de cáncer tanto en hombres como en mujeres, siendo este particularmente elevado en los primeros 90 días tras el diagnóstico. El riesgo de cáncer colorrectal y de pulmón fue el más elevado en los primeros 90 días tras el diagnóstico de FA.

Múltiples razones pueden tener que ver con la relación temporal entre el diagnóstico de FA y el diagnóstico de cáncer (35):

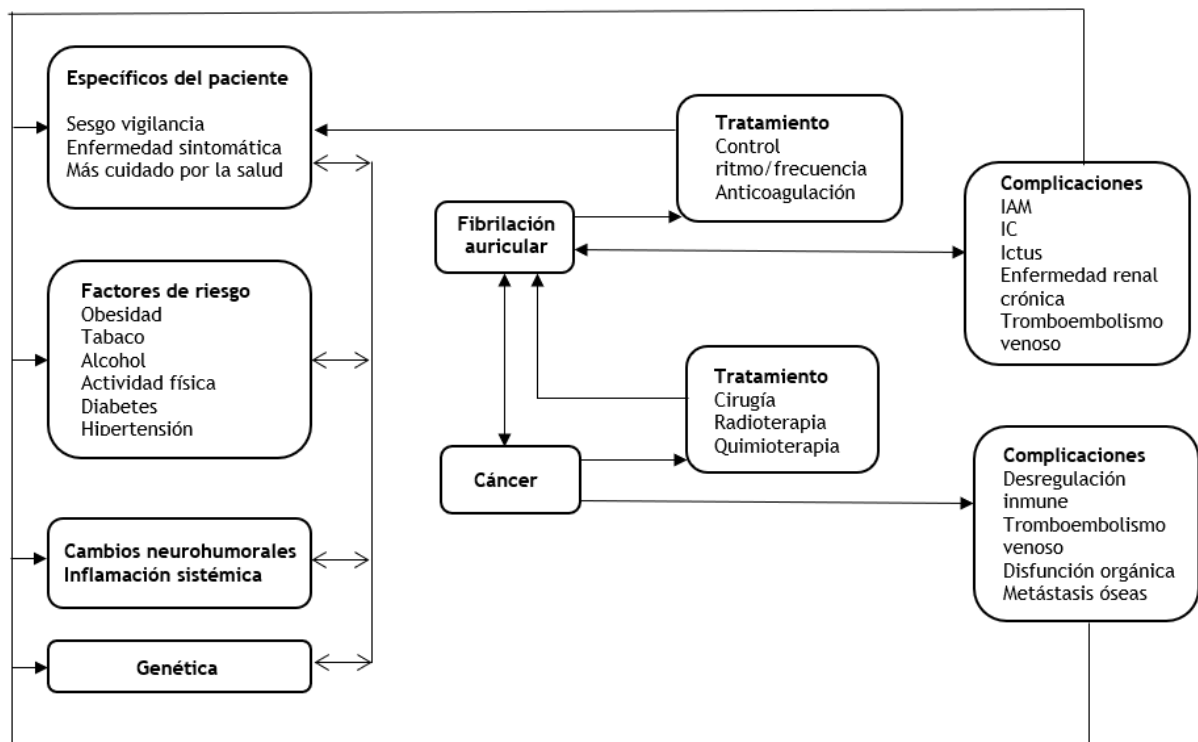


Figura 5. Posibles componentes subyacentes a la asociación entre FA y cáncer. Fuente (36).

- Para empezar, la evaluación diagnóstica de los síntomas de FA puede llevar al diagnóstico de un cáncer oculto (sesgo de vigilancia). Tanto la FA como el cáncer pueden llevar a múltiples complicaciones que pueden modificar aún más la exposición a la atención médica, los factores de riesgo originales, la inflamación sistémica y los mecanismos neurohumorales (36).
- Algunos estudios asocian algunos tratamientos usados en FA, como amiodarona o digoxina, con un riesgo aumentado de cáncer.
- El cáncer y la FA pueden tener mecanismos etiológicos comunes. Se han identificado diversos factores de riesgo de FA (ver punto 1.3), muchos de ellos también factores de riesgo para varios tipos de cánceres, como la edad, el tabaco, el consumo de alcohol y la obesidad. La inflamación crónica es un factor importante en el inicio y mantenimiento de la FA, produciendo cambios eléctricos y estructurales en el remodelado auricular. De la misma manera, la inflamación crónica promueve la carcinogénesis y la progresión tumoral. Varios factores de riesgo comunes como el alcohol o la obesidad pueden producir tanto FA como cáncer debido a sus mecanismos proinflamatorios.
- También se ha descrito la aparición de FA en pacientes con un diagnóstico de cáncer. La inflamación relacionada con la patología neoplásica, los tratamientos oncológicos entre otros factores relacionados con el cáncer pueden afectar el remodelado auricular, aumentando la susceptibilidad de los pacientes con cáncer a desarrollar una FA (37).
- La FA silente es común, y los síntomas de cáncer pueden llevar a pruebas diagnósticas que detecten tanto la FA como el cáncer.
- Se ha observado que la terapia antitrombótica que se usa para el tratamiento de la FA puede aumentar el riesgo de hemorragia, por el cual se llegue al diagnóstico de cáncer.

La hemorragia gastrointestinal relacionado con ACO ha demostrado desenmascarar cáncer oculto durante el primer año de tratamiento. La ACO podría ser considerada como una “prueba de estrés hemorrágico”, que podría revelar la presencia de un cáncer oculto y mejorar las posibilidades de diagnóstico precoz. De hecho, en un estudio publicado por Clemens et al. sugirió que la hemorragia tras la toma de ACO puede hacer que el cáncer se manifieste antes, en estadios más precoces, siendo aún asintomático, conllevando un mejor pronóstico (38).

El tratamiento antitrombótico también puede causar hematuria, no obstante solo un pequeño porcentaje de pacientes con hematuria macroscópica son diagnosticados de cáncer de próstata (39).

En los pacientes con FA que reciben ACO, la hemorragia no es una complicación infrecuente. En este sentido, nos planteamos una pregunta: ¿debería un evento hemorrágico en un paciente con FA tratado con ACO provocar una búsqueda activa de cáncer oculto?

Hoy en día, no se sugiere el screening rutinario de cáncer en pacientes con FA. Sin embargo, la evidencia y las recomendaciones sobre el trabajo diagnóstico y el manejo de las complicaciones hemorrágicas siguen siendo relativamente escasas. Con respecto al diagnóstico de cánceres ocultos después de una hemorragia en pacientes con ACO, actualmente hay pocos datos disponibles, la mayoría de ellos centrados en la hemorragia y los cánceres gastrointestinales.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

En estudios recientes se ha descrito una asociación entre la FA y el cáncer, si bien la relación exacta entre ambas patologías no está del todo clara. Un número importante de nuevos cánceres en pacientes con FA es desenmascarado tras un episodio de hemorragia. Debido a la importante prevalencia de FA en la población general, y a que la hemorragia no es una complicación infrecuente en estos pacientes, estudiar esta posible relación es de importancia para la salud pública.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre las hemorragias que experimentan los pacientes anticoagulados con fibrilación auricular y el diagnóstico posterior de cáncer.

2.2.2. Objetivos específicos

- Estudiar cómo influye la severidad de la hemorragia en la probabilidad de diagnosticar cáncer.
- Estudiar cómo influye la localización de la hemorragia en la probabilidad de diagnosticar cáncer.
- Estudiar el momento de diagnóstico de cáncer en pacientes anticoagulación con FA que han sufrido una hemorragia.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se tomó como población a estudio la cohorte de pacientes del registro CardioCHUVI-AF_75, que incluye a todos los pacientes ≥ 75 años del área sanitaria de Vigo con diagnóstico de FA entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.2.1. Criterios de inclusión

El diagnóstico de FA se basó en los códigos 427.31 de la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) y el código K78 de la segunda edición Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP-2). En todos los pacientes, el diagnóstico fue considerado como adecuado cuando un ECG estuvo disponible para confirmarlo. Del total de 12083 pacientes identificados, de todos los pacientes con FA y prescripción de algún ACO, fueron incluibles 9639.

3.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con cáncer preexistente (885), considerando cáncer preexistente al diagnosticado antes del inicio de ACO. También fueron excluidos aquellos pacientes a los que se les perdió el seguimiento (4 casos).

Por lo tanto, la cohorte final del estudio consistió en 8753 pacientes con FA en tratamiento con ACO.

3.3. VARIABLES DE ESTUDIO

La exposición de interés fue un evento hemorrágico. Para cada paciente del estudio, reunimos información acerca de las características de los eventos hemorrágicos, localización, gravedad, pruebas de imagen, niveles de hemoglobina y necesidades de transfusión. Los eventos post-descarga fueron clasificados de acuerdo con la definición de la *International Society on Trombosis and Haemostasis* (ISTH):

- Episodios de hemorragia mayor: hemorragia fatal, hemorragia sintomática en un órgano o área crítica, o una hemorragia que causa una reducción de los niveles de hemoglobina ≥ 2 mg/dl, o que llevó a transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes (40).
- Episodios de hemorragia no mayor clínicamente relevantes: cualquier signo o síntoma de hemorragia que no cumple los criterios anteriores, pero requiere intervención médica

por un profesional sanitario, llevó a hospitalización, aumento el nivel de atención sobre el paciente o llevó a una evaluación cara a cara (41).

Para el propósito del artículo, solo se tuvieron en cuenta las hemorragias ocurridas antes (pero no después) del diagnóstico de cáncer, ya que nuestro objetivo fue establecer una relación entre la hemorragia y el consecuente diagnóstico de cáncer.

Para este estudio se clasificaron las hemorragias en función de su localización en cuatro grupos: gastrointestinal, genitourinario, broncopulmonar, y hemorragias en otras localizaciones. Definimos hemorragia gastrointestinal (GI) como hematemesis, melena o hematoquecia; hemorragia genitourinaria (GU) como hematuria o hemorragia vaginal; y hemorragia broncopulmonar (BP) como cualquier tipo de hemoptisis.

El resultado principal fue un nuevo diagnóstico de cáncer, definido como cualquier tumoración maligna sólida distinta a cáncer de piel no melanoma diagnosticado después del inicio del tratamiento ACO. Por lo tanto, el cáncer de piel no melanoma o cánceres hematológicos como leucemia, linfoma o mieloma, no fueron considerados en este estudio.

La mayor prioridad para confirmar el diagnóstico de cáncer fue un diagnóstico patológico definitivo a partir de un informe anatomopatológico o citológico. Si la obtención de una muestra de tejido no fuese posible, los casos de cáncer serían confirmados basándose en fuerte evidencia clínica, radiológica o mediante marcadores de laboratorio. La fecha de los diagnósticos de cáncer se asignó basándose en la fecha del informe patológico o en la fecha del diagnóstico clínico (por ejemplo, la fecha de la prueba de imagen sugestiva), cuando el informe patológico o citológico no estuviera disponible.

Los tipos de cáncer se clasificaron en función del sistema primariamente afectado. Así, se clasificó en cuatro grupos: gastrointestinal, genitourinario, broncopulmonar, y cáncer en otras localizaciones. Definimos:

- Cáncer gastrointestinal: neoplasia localizada en esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, colon o recto.
- Cáncer genitourinario: aquellos que afectan próstata, cordón espermático, útero, cérvix, vagina, riñón, uréter, vejiga o uretra.
- Cáncer broncopulmonar: neoplasia en pulmón o bronquios.

Todos los cánceres no mencionados en estas definiciones fueron definidos como cáncer de otras localizaciones.

3.4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Las características basales en la población general del estudio, y según la aparición o no de cáncer durante el seguimiento, se describieron utilizando el número y el porcentaje para datos categóricos, y la media \pm desviación estándar para datos continuos, respectivamente. Las diferencias en las características se evaluaron mediante el uso de pruebas de Chi cuadrado y la prueba T de Student de 2 muestras independientes, respectivamente.

Examinamos el número e incidencia de los nuevos cánceres diagnosticados con y sin hemorragia precediendo al diagnóstico de cáncer de novo. La asociación entre la hemorragia y el diagnóstico posterior de cáncer se analizó utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox, incorporando la variable hemorragia como tiempo-dependiente. Se verificó el supuesto de riesgos proporcionales gráficamente. También se exploró el intervalo del tiempo desde el momento del primer evento hemorrágico hasta el posterior diagnóstico del cáncer.

3.4.1. Software estadístico empleado

El análisis estadístico fue realizado con Stata MP64 versión 15.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS Y MEDICOLEGALES

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Autónomo de Ética de Investigación de Galicia, código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258 (ver anexo).

4. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 8753 pacientes con FA. La mayoría fueron mujeres (61,7%) con una media de edad de $82,7 \pm 4,5$ años. Los AVK se prescribieron en 6091 pacientes (69,6%) y los NACOs en 2662 (30,4%).

| Características | Hemorragia | No Hemorragia | P-valor |
|--|----------------|----------------|---------|
| <i>Características demográficas</i> | | | |
| Edad, años | 83,3 \pm 4,3 | 80,9 \pm 4,2 | <0,001 |
| Sexo femenino | 1179 (54,3) | 4224 (64,2) | <0,001 |
| Índice de masa corporal, Kg/m ² | 30,0 +/- 4,3 | 29,8 +/- 4,3 | 0,086 |
| <i>FRCV</i> | | | |
| Hipertensión | 1321 (60,8) | 4221 (64,1) | 0,006 |
| Dislipemia | 1086 (50,0) | 3072 (46,7) | 0,007 |
| Diabetes mellitus | 433 (19,9) | 1333 (20,3) | 0,757 |
| <i>Historia Cardiovascular</i> | | | |
| Enfermedad arterial periférica | 73 (3,4) | 265 (4,0) | 0,164 |
| Ictus | 156 (7,2) | 595 (9,0) | 0,007 |
| Enfermedad arterial coronaria | 263 (12,1) | 795 (12,1) | 0,965 |
| IC | 196 (9,0) | 860 (13,1) | <0,001 |
| FEVI < 40% | 127 (5,8) | 384 (5,8) | 0,978 |
| <i>Comorbilidades</i> | | | |
| Malnutrición moderada-severa | 850 (39,7) | 2352 (35,7) | 0,004 |
| Historia de hemorragia | 132 (6,1) | 306 (4,6) | 0,008 |
| <i>Datos de laboratorio</i> | | | |
| Aclaramiento de creatinina, ml/min | 60,0 +/- 21,4 | 65,1 +/- 24,0 | <0,001 |
| Hemoglobina, g/dL | 13,3 +/- 1,6 | 13,4 +/- 1,7 | 0,078 |
| <i>Escalas de riesgo</i> | | | |
| CHA2DS2-VASC, puntos | 3,8 +/- 1,2 | 4,0 +/- 1,2 | <0,001 |
| HASBLED, puntos | 2,9 +/- 2,1 | 2,8 +/- 1,1 | 0,019 |
| <i>Medicación</i> | | | |
| AVK | 1702 (78,4) | 4389 (66,7) | <0,001 |
| NACOs | 469 (17,6) | 2193 (33,3) | <0,001 |
| Terapia antiagregante | 188 (8,7) | 513 (7,8) | 0,198 |
| Betabloqueantes | 924 (42,6) | 2587 (39,3) | 0,007 |
| Digoxina | 382 (17,6) | 935 (14,2) | <0,001 |
| Amiodarona | 134 (6,2) | 278 (4,2) | <0,001 |
| IECA o ARA-II | 1290 (59,4) | 3524 (53,5) | <0,001 |
| Estatinas | 988 (45,5) | 2742 (41,7) | 0,002 |
| No estudiado | 1147 (52,8) | 3326 (50,5) | 0,063 |

| Población | Pacientes, n | Nuevos diagnósticos de cáncer | | Hazard Ratio (95% CI) | P Valor |
|----------------------|--------------|-------------------------------|------|-----------------------|---------|
| | | n | % | | |
| No hemorragia | 6582 | 281 | 4,3 | Ref | Ref |
| Cualquier hemorragia | 2171 | 198 | 9,1 | 3,72 (1,05-4,55) | <0,001 |
| Hemorragia no mayor | 1548 | 120 | 7,8 | 2,91 (2,31-3,67) | <0,001 |
| Hemorragia mayor | 623 | 78 | 12,5 | 6,16 (4,65-8,16) | <0,01 |

Tabla 6 y 7. Características de la población a estudio

Durante un seguimiento de $3,0 \pm 1,8$ años, se identificaron episodios de hemorragia en 2171 pacientes (623 (28,7%) fueron hemorragias mayores), y nuevos diagnósticos de cáncer en 479 pacientes. Las hemorragias más frecuentes fueron las gastrointestinales y genitourinarias (21,1% y 19,8%, respectivamente).

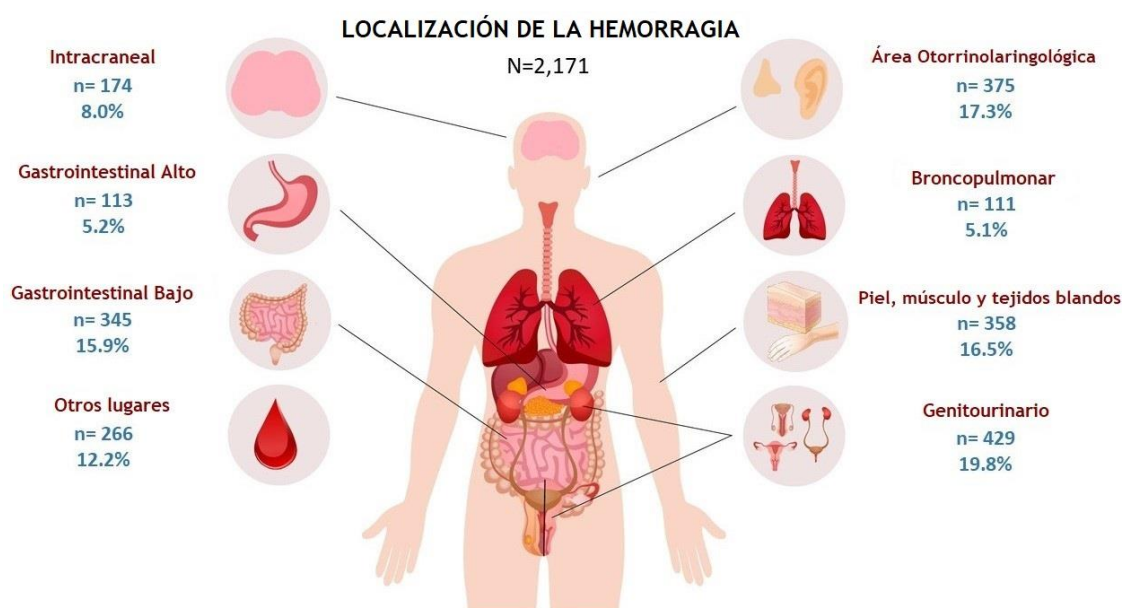


Figura 6. Localización de los episodios de las hemorragias por sistemas.

De los pacientes con hemorragias, 198 de 2171 (9,1%) fueron diagnosticados de un nuevo cáncer. Para aquellos con hemorragias mayores, 78 de 623 (12,5%) presentaron un nuevo diagnóstico de cáncer después de un evento hemorrágico.

| Sistema | Pacientes con sagrado, n | | | Pacientes con cáncer, n (%) | | |
|-------------------|--------------------------|------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| | Cualquier hemorragia | Hemorragia mayor | CIF cáncer (por 100 pacientes/año) | Total de pacientes | En pacientes con hemorragia | En pacientes con hemorragia mayor |
| Cualquiera | 2171 | 623 | 4,7 (4,1-5,4) | 479 | 198* (41,3%) | 78* (16,3%) |
| Gastrointestinal | 458 | 197 | 6,2 (4,5-8,7) | 162 | 42* (25,9%) | 28* (17,3%) |
| Genitourinario | 429 | 79 | 6,0 (4,5-8,0) | 139 | 44* (31,7%) | 18* (12,9%) |
| Broncopulmonar | 111 | 21 | 2,1 (0,9-4,9) | 37 | 5* (13,5%) | 1* (2,7%) |
| Otros hemorragias | 1173 | 326 | 1,1 (0,8-1,7) | 141 | 26* (18,4%) | 3* (2,1%) |

* El número de cánceres específicos se informan en base a la localización del hemorragia.

Tabla 8. Número de pacientes con hemorragia o nuevo diagnóstico de cáncer y el porcentaje de nuevos diagnósticos de cáncer en pacientes con hemorragia de acuerdo con el lugar de hemorragia

Entre los pacientes diagnosticados de un nuevo cáncer, en 198 de 479 (41,3%) la hemorragia precedió dichos diagnósticos, y en 78 de 479 (16,3%) la hemorragia era grave. El cáncer gastrointestinal fue el más frecuente (n=162, 33,8%) seguido del cáncer genitourinario (n=139, 29%).

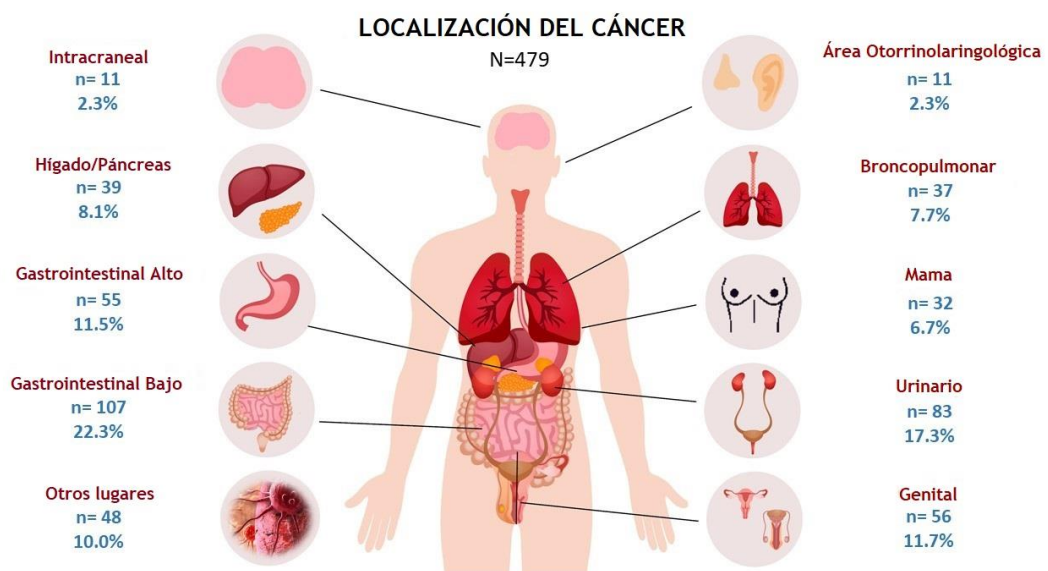


Figura 7. Localización de los nuevos episodios de cáncer por sistemas

La Figura 8 presenta datos sobre la ratio de nuevos cánceres (de acuerdo con la localización) precedidos por una hemorragia en los respectivos órganos. Entre los pacientes con un nuevo diagnóstico de cáncer gastrointestinal, 42 de 162 (25,9%) fueron diagnosticados en aquellos con hemorragia gastrointestinal previa. Entre los pacientes con un nuevo diagnóstico de cáncer genitourinario, 44 de 139 (31,7%) fueron diagnosticados en aquellos con hemorragia genitourinaria previa. Entre aquellos pacientes con un nuevo diagnóstico de cáncer broncopulmonar, 5 de 37 (13,5%) fueron diagnosticados en aquellos con un hemorragia broncopulmonar anterior. De los restantes 141 nuevos diagnósticos de cáncer, 26 fueron diagnosticados en pacientes con otros hemorragias que no fueron ni gastrointestinales, ni genitourinarias ni broncopulmonares.

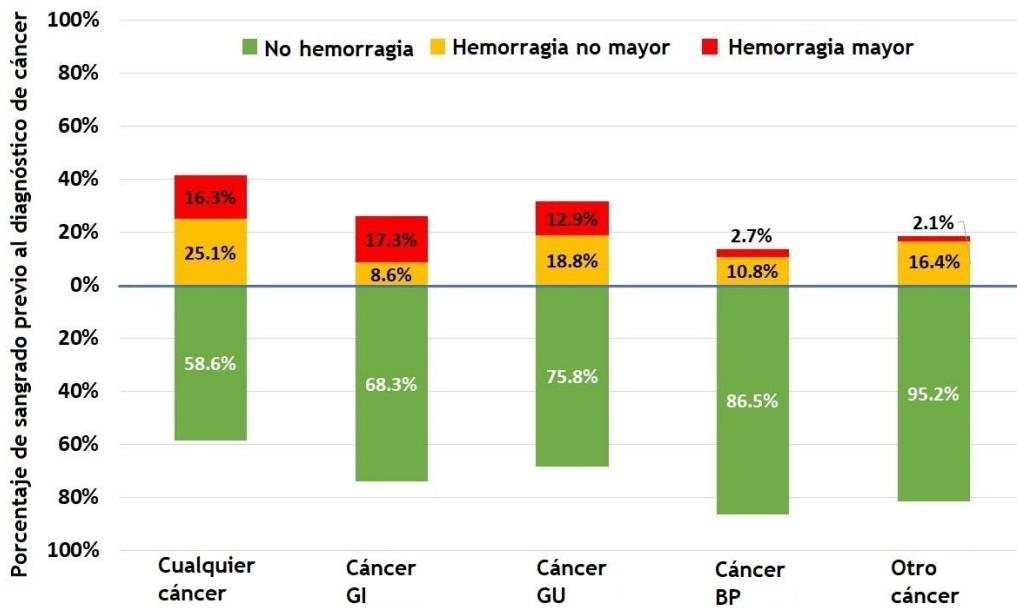


Figura 8. Ratio de nuevos cánceres (por localización) precedidos de hemorragia en los mismos órganos.

La incidencia acumulada de cáncer después de un hemorragia es representada gráficamente en la Figura 9. Pacientes con cualquier hemorragia tuvieron un riesgo 3 veces mayor de ser diagnosticados de un nuevo cáncer comparados con aquellos sin ninguna hemorragia (4,7 por 100 pacientes/año versus 1,4 por 100 pacientes/año, HR: 3,72 [95% CI 3,05-4,55]).

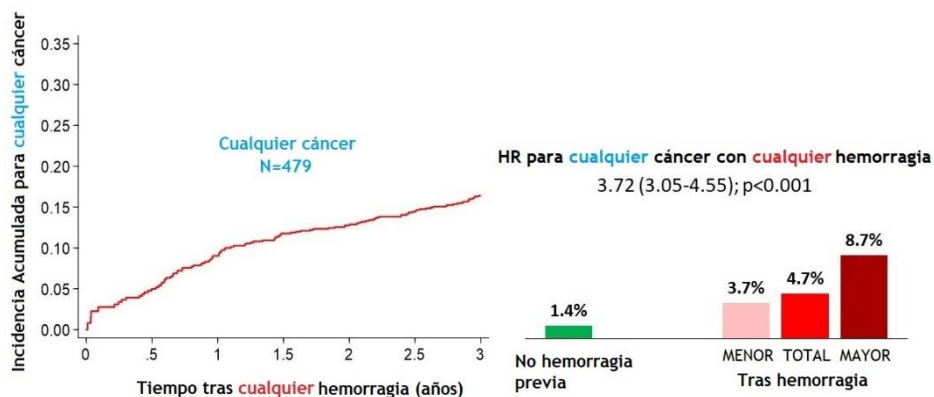


Figura 9. Incidencia acumulada de cáncer en relación con las hemorragias.

En las siguientes figuras se muestran los datos de asociación entre la localización de las hemorragias y el nuevo diagnóstico de cáncer:

- La hemorragia gastrointestinal fue asociada a un riesgo 13 veces mayor de diagnóstico de un nuevo cáncer gastrointestinal (HR para cualquier cáncer gastrointestinal 13,44 [IC 95% 9,11-19,85]; para hemorragia gastrointestinal grave 25,08 [IC 95% 15,70-26,20]).

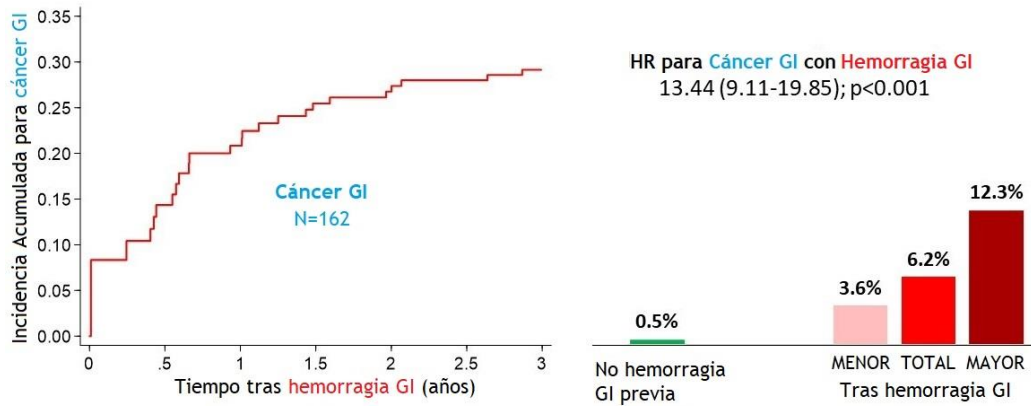


Figura 10. Asociación entre el cáncer GI y el hemorragia GI

| Evento | | Nuevo cáncer GI | | | | Nuevo cáncer no GI | | | |
|------------------|---------------------------|-----------------|------|---------------------|---------|--------------------|------|------------------|---------|
| | | n/N | % | HR (95% IC) | P-valor | n | % | HR (95% IC) | P-valor |
| Hemorragia GI | Sin hemorragia GI | 120/8295 | 1,4 | ref | ref | 197/8295 | 3,6 | ref | ref |
| | Cualquier hemorragia GI | 42/458 | 9,2 | 13,44 (9,11-19,85) | <0,001 | 20/458 | 4,4 | 1,85 (1,06-3,24) | 0,032 |
| | Hemorragia GI mayor | 28/197 | 14,2 | 25,08 (15,70-40,07) | <0,001 | 11/197 | 5,6 | 2,79 (1,24-6,26) | 0,013 |
| | Hemorragia GI no mayor | 14/261 | 5,4 | 7,56 (4,28-13,35) | <0,001 | 9/261 | 1,40 | 1,40 (0,66-2,99) | 0,377 |
| Hemorragia no GI | Sin hemorragia no GI | 138/7040 | 2,0 | ref | ref | 205/7040 | 2,9 | ref | ref |
| | Cualquier hemorragia GI | 24/1713 | 1,4 | 1,22 (0,78-1,91) | 0,391 | 112/1713 | 6,5 | 3,64 (2,83-4,67) | <0,001 |
| | Hemorragia no GI mayor | 8/426 | 1,9 | 2,21 (1,08-4,53) | 0,031 | 31/426 | 7,3 | 5,25 (3,49-7,90) | <0,001 |
| | Hemorragia no GI no mayor | 16/1287 | 1,2 | 0,95 (0,56-1,62) | 0,855 | 81/1287 | 6,3 | 3,20 (2,42-4,23) | <0,001 |

Tabla 9. Efecto de la hemorragia gastrointestinal y no gastrointestinal en el diagnóstico de cáncer gastrointestinal y no gastrointestinal

- La hemorragia genitourinaria fue asociada con un riesgo 18 veces mayor de nuevo diagnóstico de cáncer genitourinario (HR para cualquier hemorragia genitourinaria 18,11 [IC 95% 12,52-26,20]; para hemorragia grave genitourinaria HR = 44,38 [IC 95% 26,53-74,24]).

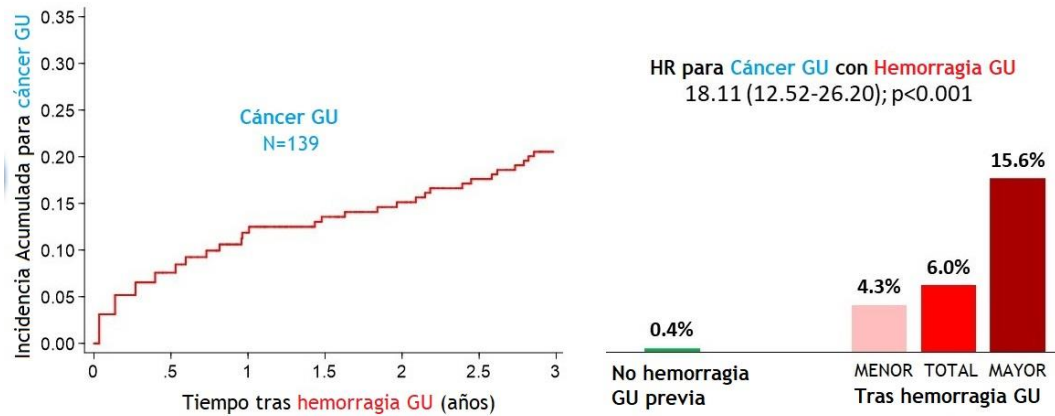


Figura 11. Asociación entre el cáncer GU y el hemorragia GU

| Evento | | Nuevo cáncer GU | | | | Nuevo cáncer no GU | | | |
|------------------|---------------------------|-----------------|------|---------------------|---------|--------------------|-----|-------------------|---------|
| | | n/N | % | HR (95% IC) | P-valor | n | % | HR (95% IC) | P-valor |
| Hemorragia GU | Sin hemorragia GU | 95/8324 | 1,1 | ref | ref | 321/8324 | 3,9 | ref | ref |
| | Cualquier hemorragia GU | 44/429 | 10,3 | 18,11 (12,52-26,20) | <0,001 | 20/458 | 4,4 | 1,85 (1,06-3,24) | <0,001 |
| | Hemorragia GU mayor | 28/197 | 14,2 | 44,38 (26,53-74,24) | <0,001 | 4/79 | 5,1 | 6,88 (3,76-12,58) | <0,001 |
| | Hemorragia GU no mayor | 14/261 | 5,4 | 14,01 (8,94-21,97) | <0,001 | 15/350 | 4,3 | 2,51 (1,66-3,80) | <0,001 |
| Hemorragia no GU | Sin hemorragia no GU | 110/7011 | 1,6 | ref | ref | 234/7011 | 3,3 | ref | ref |
| | Cualquier hemorragia GU | 29/1742 | 1,7 | 1,72 (1,10-2,68) | 0,017 | 106/1742 | 6,1 | 2,93 (2,27-3,78) | <0,001 |
| | Hemorragia no GU mayor | 11/544 | 2,0 | 2,72 (1,37-5,41) | 0,004 | 45/544 | 8,3 | 4,88 (3,37-7,06) | <0,001 |
| | Hemorragia no GU no mayor | 18/1198 | 1,5 | 1,37 (0,81-1,33) | 0,241 | 61/1198 | 5,1 | 2,25 (1,67-3,04) | <0,001 |

Tabla 10. Efecto de la hemorragia genitourinaria y no genitourinaria en el diagnóstico de cáncer genitourinario y no genitourinario

- La hemorragia broncopulmonar fue asociada a un riesgo 15 veces mayor de diagnóstico de un nuevo cáncer broncopulmonar (HR para cualquier hemorragia broncopulmonar 15,78 [IC 95% 6,03-41,28]; 23,85 para hemorragia mayor broncopulmonar [IC 95% 3,23-175,52]).

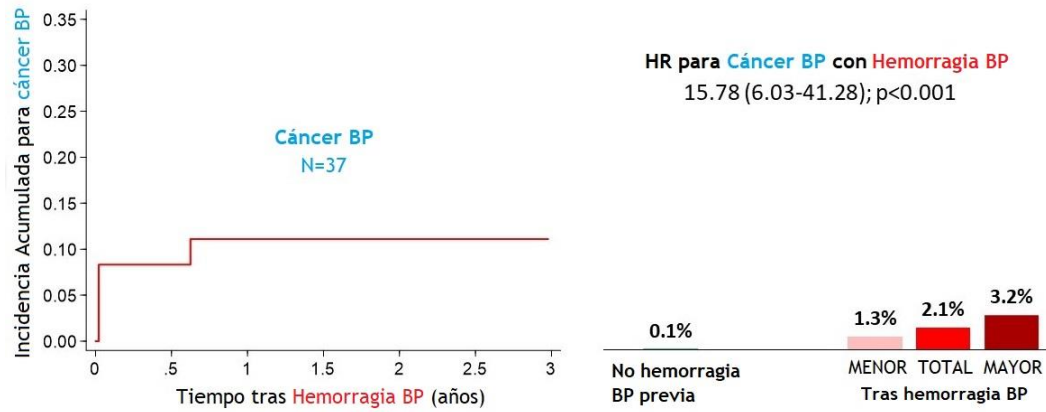


Figura 12. Asociación entre hemorragia y cáncer broncopulmonares

| Evento | | Nuevo cáncer BP | | | | Nuevo cáncer no BP | | | |
|------------------|---------------------------|-----------------|-----|---------------------|---------|--------------------|------|-------------------|---------|
| | | n/N | % | HR (95% IC) | P-valor | n | % | HR (95% IC) | P-valor |
| Hemorragia BP | Sin hemorragia BP | 32/8643 | 0,4 | ref | ref | 436/8643 | 5,0 | ref | ref |
| | Cualquier hemorragia BP | 5/111 | 4,5 | 15,78 (6,03-41,28) | <0,001 | 6/111 | 5,4 | 1,45 (0,656-3,24) | 0,370 |
| | Hemorragia BP mayor | 1/21 | 4,8 | 23,83 (3,23-175,52) | 0,002 | 2/21 | 9,5 | 3,90 (0,97-15,68) | 0,055 |
| | Hemorragia BP no mayor | 4/90 | 4,4 | 14,15 (4,91-40,77) | <0,001 | 4/90 | 4,4 | 1,10 (0,41-2,95) | 0,850 |
| Hemorragia no BP | Sin hemorragia no BP | 30/6692 | 0,4 | ref | ref | 262/6692 | 3,3 | ref | ref |
| | Cualquier hemorragia BP | 7/2061 | 0,3 | 0,87 (0,33-2,28) | 0,763 | 180/2061 | 8,7 | 3,95 (3,21-4,87) | <0,001 |
| | Hemorragia no BP mayor | 2/602 | 0,3 | 1,06 (0,40-2,83) | 0,912 | 74/692 | 12,3 | 6,72 (5,04-8,95) | <0,001 |
| | Hemorragia no BP no mayor | 5/1459 | 0,1 | 0,86 (0,32-2,31) | 0,780 | 106/1459 | 7,3 | 3,00 (2,35-3,84) | <0,001 |

Tabla 11. Efecto de la hemorragia broncopulmonar y no broncopulmonar en el diagnóstico de cáncer broncopulmonar y no broncopulmonar

- Para aquellas hemorragias que no fueron ni gastrointestinales, ni genitourinarios ni broncopulmonares (en las imágenes “otra hemorragia”), el Hazard ratio para cánceres que no fueron ni gastrointestinales, ni genitourinarios ni broncopulmonares (en las figuras “otro cáncer”) fue 2,31 (IC 95% 1,47-3,64), sin una asociación significativa con hemorragia mayor (HR 1,48; IC 95% 0,47-4,68).

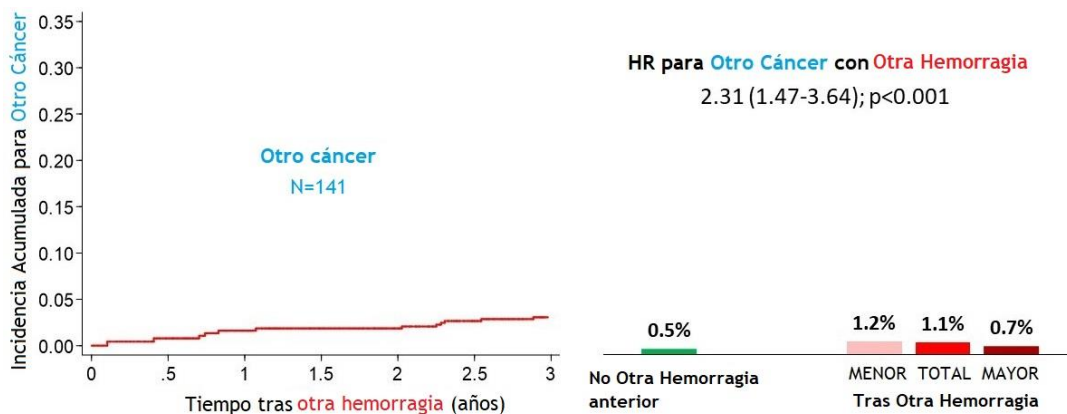


Figura 13. Asociación entre otros lugares de hemorragia y otros cánceres.

| Evento | | Nuevo otro cáncer | | | | Nuevo cáncer GI/GU/BP | | | |
|---------------------|-------------------------------|-------------------|-----|------------------|---------|-----------------------|------|---------------------|---------|
| | | n/N | % | HR (95% IC) | P-valor | n | % | HR (95% IC) | P-valor |
| Otra hemorragia | Sin otra hemorragia | 115/7580 | 1,5 | ref | ref | 302/7580 | 4,0 | ref | ref |
| | Cualquier otra hemorragia | 26/1173 | 2,2 | 2,31 (1,47-3,64) | <0,001 | 36/1173 | 3,1 | 1,14 (0,80-1,65) | 0,466 |
| | Otra hemorragia mayor | 3/327 | 0,9 | 1,48 (0,47-4,68) | 0,505 | 11/327 | 3,4 | 1,58 (0,81-3,09) | 0,175 |
| | Otra hemorragia no mayor | 23/847 | 2,7 | 2,35 (1,45-3,80) | <0,001 | 25/847 | 3,0 | 1,02 (0,67-1,54) | 0,936 |
| Hemorragia GI/GU/BP | Sin hemorragia GI/GU/BP | 120/7756 | 1,5 | ref | ref | 223/7756 | 2,9 | ref | ref |
| | Cualquier hemorragia GI/GU/BP | 21/997 | 2,1 | 1,80 (1,04-3-11) | 0,036 | 115/997 | 11,5 | 7,28 (5,70-9,29) | <0,001 |
| | Hemorragia GI/GU/BP mayor | 7/296 | 2,4 | 1,19 (0,29-4,84) | 0,804 | 57/296 | 19,3 | 16,15 (11,78-22,15) | <0,001 |
| | Hemorragia GI/GU/BP no mayor | 14/701 | 2,0 | 1,92 (1,07-3,46) | 0,029 | 58/701 | 8,3 | 4,75 (3,49-6,47) | <0,001 |

Tabla 12. Efecto de hemorragia gastrointestinal/genitourinaria/broncopulmonar y otros lugares de hemorragia en la aparición de nuevos cánceres gastrointestinales/genitourinarios y broncopulmonares y de otros lugares.

La figura 14 muestra el momento en el que se diagnostica un nuevo cáncer en pacientes con hemorragia previa. De los nuevos cánceres diagnosticados tras hemorragia, 36 de 198 (18,2%) fueron diagnosticados en el primer mes tras la hemorragia (29,5% tras una hemorragia mayor) y 71 (35,9%) en los 6 meses posteriores a la hemorragia (61,5% tras una hemorragia mayor).

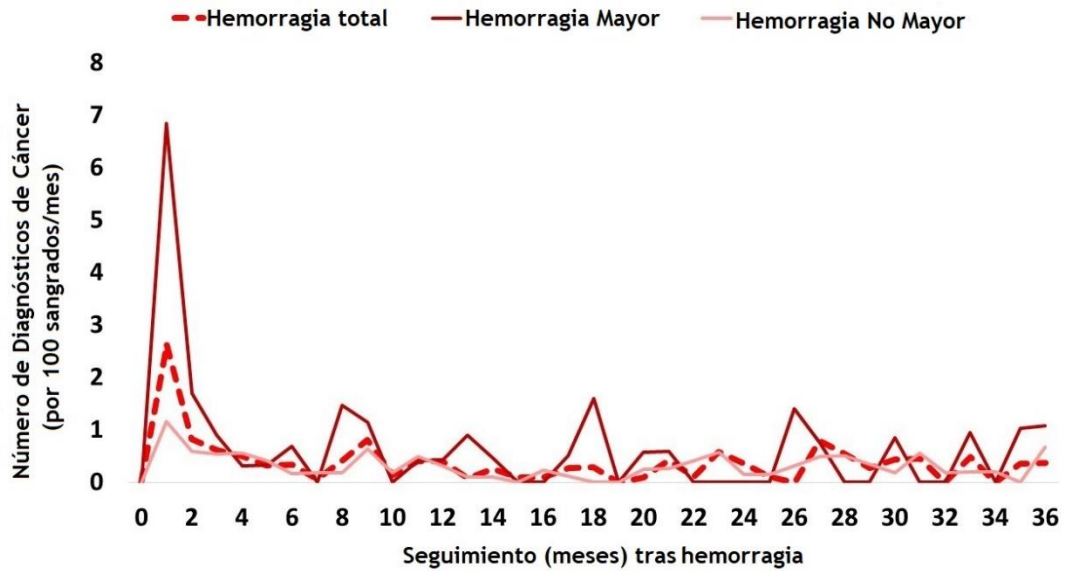


Figura 14.

5. DISCUSIÓN

En este estudio, hemos caracterizado la relación que coexiste entre las hemorragias experimentadas en pacientes ancianos anticoagulados con FA y analizamos la influencia de la severidad y la localización de las hemorragias con el posterior diagnóstico de cáncer. Así, hemos advertido que las hemorragias gastrointestinales, genitourinarias y broncopulmonares brindan la oportunidad de identificar a un grupo de pacientes con un riesgo particularmente alto de un nuevo diagnóstico de cáncer.

Se estudiaron un total de 8753 pacientes con FA, de los cuales 2171 sufrieron una hemorragia a lo largo del seguimiento. Las localizaciones más frecuentes de hemorragia fueron la gastrointestinal (458 pacientes, 21,1%) y la genitourinaria (429 pacientes, correspondiendo al 19,8% de las hemorragias). Estos datos concuerdan con otros estudios (31,32). Del total de hemorragias, 623 fueron clasificadas como hemorragias graves (el 28,64%).

De entre los 2171 pacientes que desarrollaron una hemorragia, 198 se diagnosticaron de cáncer *de novo* (9,1%). En cuanto a las localizaciones concretas, la hemorragia gastrointestinal se asoció a un riesgo 13 veces mayor de cáncer gastrointestinal mientras que la hemorragia genitourinaria se asoció con un riesgo 18 veces mayor de cáncer genitourinario. Por otra parte, la hemorragia broncopulmonar se asoció a un riesgo 15 veces mayor de cáncer broncopulmonar. En relación con las hemorragias de otras localizaciones, el riesgo de cáncer en otras localizaciones fue mucho menor, concretamente, un 2,31 veces mayor, en comparación con aquellos pacientes sin hemorragia durante el seguimiento.

Si se restringe el análisis a las hemorragias graves por localización específica, 1 de cada 7 pacientes con hemorragia grave de localización gastrointestinal se diagnosticó de un nuevo cáncer de la misma localización (es decir, gastrointestinal). Además, 1 de cada 4 pacientes con hemorragia mayor genitourinaria se diagnosticaron de cáncer genitourinario mientras que 1 de cada 21 pacientes con hemorragia mayor broncopulmonar se diagnosticó de cáncer broncopulmonar. Para las hemorragias de otras localizaciones, la asociación con cáncer no gastrointestinal, genitourinario ni broncopulmonar no fue estadísticamente significativa.

La potencial ventaja de las hemorragias para desenmascarar cáncer subyacente es conocida desde hace tiempo, pero la mayoría de los informes sobre esta asociación se basan en pequeñas series de casos retrospectivos o análisis de bases de datos diseñadas para otros fines y que no proporcionan medidas fidedignas de la dirección ni fuerza de asociación.

Recientemente, un estudio retrospectivo nacional en Dinamarca de pacientes anticoagulados con FA encontró un aumento del riesgo relativo de cáncer colorrectal en pacientes con hemorragia a nivel del tracto digestivo bajo (42). Los autores demostraron un riesgo 15 veces mayor de diagnóstico de un nuevo cáncer colorrectal en pacientes ≥ 75 años con hemorragia digestiva baja (el riesgo a 1 año de cáncer colorrectal fue 8,1%, mientras que en pacientes sin hemorragia fue 0,53%). Los resultados de nuestro estudio son similares pues la hemorragia gastrointestinal se asoció a un riesgo 13 veces mayor de cáncer gastrointestinal.

Sin embargo, la originalidad de los hallazgos del presente estudio consiste en confirmar los resultados ya disponible además de extender el conocimiento a otras localizaciones de hemorragia y cáncer, tales como los genitourinarios y broncopulmonares.

El significado de la hematuria en pacientes que reciben ACO ha sido estudiado tan solo por varios estudios de baja potencia estadística, realizados en muestras relativamente pequeñas (<100 pacientes) (43). Solo el estudio de Yu HF et al., realizado en 5833 pacientes con FA y hematuria, mostró una prevalencia más alta de cáncer genitourinario en el grupo de pacientes a tratamiento con ACO (65, 1,7%) con respecto al grupo que no los tomaba (13, 0,6%), y una detección temprana de cáncer genitourinario (44). En nuestro estudio, los pacientes con hemorragia genitourinaria tuvieron un riesgo 18 veces mayor de cáncer genitourinario.

En cuanto a hemorragias broncopulmonares, se conoce que el 15-25% de los casos de hemoptisis se deben a cáncer de pulmón (45). En el estudio de Hirshberg et al, realizado en 208 pacientes sin antecedentes de cáncer que presentaron hemoptisis, se encontró un incidencia del 19% de cáncer de pulmón (46). Los datos de nuestro estudio mostraron que, de 111 pacientes con hemorragia broncopulmonar, 5 fueron diagnosticados de cáncer broncopulmonar (4,5%). El diseño del presente estudio y las definiciones de hemorragia empleadas en el mismo difieren de los usados en el estudio Hirshberg et al, lo cual explica la diferencia en los riesgos encontrados en ambos estudios.

Aunque a mayor gravedad de hemorragia, mayor es la asociación con el cáncer, un hallazgo relevante de nuestro estudio muestra que un 60,6% de los cánceres en pacientes con hemorragia fue diagnosticado tras una hemorragia menor. Hemos encontrado un riesgo 3 veces mayor de nuevo diagnóstico de cáncer tras hemorragias no mayores en la población de nuestro estudio, que es incluso más relevante en pacientes con hemorragia gastrointestinal (riesgo 7 veces mayor), genitourinario (riesgo 14 veces mayor) y broncopulmonar (riesgo 14 veces mayor). Estos hallazgos son consistentes con los encontrados en el estudio realizado por Eikelboom et al, usando datos del estudio COMPASS (47). En una población de pacientes con aterosclerosis establecida tratados con 100 mg de aspirina con o sin 2,5 mg de rivaroxabán, Eikelboom et al encontraron que menos de un tercio de los nuevos diagnósticos de cáncer tras una hemorragia fueron diagnosticados en pacientes con hemorragia mayor previa. Este hallazgo resalta el potencial de las hemorragias menores para desenmascarar nuevos cánceres.

En este análisis, caracterizamos la relación temporal entre las hemorragias y los consecuentes diagnósticos de cáncer. La mayoría de los cánceres fueron diagnosticados en los primeros 6 meses tras el respectivo episodio hemorrágico. Esto concuerda con los resultados de un estudio previo, en el que el periodo crítico de detección de un cáncer fue de 6 meses tras la hemorragia (38).

Desafortunadamente, muchos cánceres son asintomáticos hasta estadios avanzados de la enfermedad, cuando el tratamiento tiene un reducido efecto en la supervivencia. Paradójicamente, un puede ser interpretado de manera positiva como una oportunidad para diagnosticar antes cánceres ocultos. Un screening rápido proactivo de cáncer tras una hemorragia podría aportar un diagnóstico precoz de cáncer y resultar en un tratamiento temprano, un mejor pronóstico e incluso un aumento de la supervivencia a largo plazo.

La fuerte asociación entre hemorragia y cáncer, específicamente para cáncer gastrointestinal, genitourinario y broncopulmonar, muestra la importancia de buscar cánceres ocultos de la misma localización que la hemorragia en los pacientes que experimentan episodios hemorrágicos. Por lo tanto, las hemorragias gastrointestinales, genitourinarias y broncopulmonares durante tratamiento ACO no deberían tacharse de hemorragias mucosas atribuibles al propio tratamiento ACO, sino que estos pacientes, preferiblemente, deberían ser examinados en búsqueda de una causa maligna subyacente.

Las hemorragias gastrointestinales pueden clasificarse en hemorragias digestivas altas (HDA) y hemorragias digestivas bajas (HDB). La HDA se define como aquella que se origina en el tracto digestivo superior, proximalmente al ángulo de Treitz (esófago, estómago y duodeno); las HDB son definidas como las que se producen distalmente a dicho ángulo (desde el yeyuno al ano). Las causas más frecuentes de HDA son la úlcera péptica (37-50%), las varices esofágicas (10-15%), las lesiones agudas de la mucosa gástrica (8-15%), la esofagitis (5-15%), y la lesión de Mallory-Weiss (5-8%). La etiología neoplásica corresponde únicamente a 1-5% de los HDA. Las neoplasias esofago-gástricas acostumbran a presentarse en forma de hemorragia crónica, las hemorragias agudas suelen evidenciarse en los tumores de células estromales gastrointestinales (GIST) ulcerados (48). Los tumores esofágicos suelen debutar con disfagia, dolor y pérdida de peso; mientras que los síntomas más frecuentes de los carcinomas gástricos suelen ser molestias abdominales, sensación de plenitud y dolor, siendo las hemorragias menos frecuentes. Por otra parte, las causas más frecuentes de HDB son la diverticulosis (30%), enfermedades anorrectales (14-20%), isquemia intestinal (12%), enfermedad inflamatoria intestinal (9%), enfermedad neoplásica (6%) y malformaciones arteriovenosas (3%) (49). El tipo de cáncer más común es el cáncer colorrectal, siendo los de intestino delgado mucho menos frecuentes.

La manifestación clínica del cáncer colorrectal depende de su localización. Si se sitúa en el recto, puede manifestarse como un síndrome anorrectal, urgencia, tenesmo y diarrea con moco y sangre. Los tumores localizados en sigma, colon izquierdo y colon transverso se manifiestan más frecuentemente en forma de rectorragia o cambios en el ritmo deposicional. En cuanto a los localizados en ciego y colon ascendente, se manifiestan más frecuentemente por anemia ferropénica crónica.

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento ACO aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal (30), tanto alta como baja, incrementando asimismo el riesgo de diagnóstico de un cáncer gastrointestinal (42). Estos hallazgos respaldan la necesidad de una exploración oportuna en pacientes anticoagulados que presentan signos clínicos de hemorragia digestiva, y posiblemente también en aquellos que presenten signos subclínicos como anemia o sangre oculta en heces positiva, pues podrían proporcionar una detección temprana de patología colorrectal maligna.

La hematuria se define como la excreción de sangre por la orina, que puede expresar un problema en el tracto urinario desde el glomérulo al meato uretral. Las causas de hematuria pueden ser muy variadas: nefrolitiasis, pielonefritis, hipertrofia benigna prostática, o tumores malignos, esta última especialmente en pacientes ancianos (50). Las neoplasias genitourinarias siempre deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hematuria. Los cánceres urológicos más frecuentes son el carcinoma de próstata (cáncer más frecuente en varones) y el

cáncer de vejiga. El tumor vesical se manifiesta frecuentemente por hematuria macroscópica monosintomática, siendo la causa más frecuente en el varón.

Un estudio realizado en una cohorte de pacientes daneses (51), estudió el riesgo de cáncer en pacientes con un diagnóstico hospitalario de hematuria, hallando un riesgo aumentado de cáncer de vejiga y otros cánceres urológicos, especialmente en los 3 primeros meses tras el diagnóstico de hematuria. Además, la hematuria es una complicación no infrecuente en pacientes con FA tratados con ACO. Estudios como el realizado por Yu HF et al, además del nuestro, ponen de relieve que los episodios de hemorragia genitourinaria confieren riesgo elevado de diagnóstico de cánceres genitourinarios. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una evaluación meticulosa de la causa de hematuria en aras de un diagnóstico precoz de un cáncer subyacente.

En cuanto a los hemorragias broncopulmonares, en un estudio publicado por Mondoni et al. (45) en pacientes con hemoptisis, hallaron que la causa más frecuente fueron las neoplasias pulmonares (19,1%), seguido de neumonía/absceso pulmonar (18,6%), y bronquiectasias. La mayoría de las neoplasias fueron cánceres de pulmón (91,3%), con lesiones endobronquiales asociadas (72,4%).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes del cáncer de pulmón son la aparición de una nueva tos en pacientes fumadores (aproximadamente la mitad de los pacientes debutan así), neumonía recurrente, exacerbaciones frecuentes en pacientes con EPOC, disnea (de un tercio a la mitad de los pacientes con cáncer de pulmón la padecen), embolia pulmonar, derrame pleural, derrame pericárdico, ... La hemoptisis está presente en aproximadamente un cuarto de los pacientes con cáncer de pulmón, y es raramente masiva. En los pacientes que presentan hemoptisis, es preciso identificar la causa de la hemorragia. La combinación de broncoscopia y TC tiene un alto rendimiento en el diagnóstico de estos pacientes (45,52).

Estos resultados acarrear preguntas importantes. ¿Debería un episodio de hemorragia en pacientes anticoagulados llevar a una búsqueda dirigida de cáncer oculto? Varios factores argumentan en contra de una búsqueda rutinaria, incluido el bajo riesgo absoluto de cáncer y el potencial coste de las pruebas. Sin embargo, la importante asociación que encontramos entre las hemorragias gastrointestinales, genitourinarias y broncopulmonares y sus respectivos cánceres hace necesario reflexionar sobre este tema.

Aunque una hemorragia no es deseable, puede ayudar a los médicos a realizar un diagnóstico precoz de cáncer, pudiendo producir mejores resultados en cuanto a calidad de vida y supervivencia. Por todo esto, obtener información acerca de la relación entre la FA y el cáncer es de gran relevancia para la salud pública.

Nuestros resultados, junto con los resultados del estudio danés y del estudio COMPASS (42,47), apoyan que las hemorragias gastrointestinales, genitourinarias y broncopulmonares en pacientes que reciben ACO deberían llevar a una búsqueda minuciosa de cáncer oculto, incluso si la hemorragia es menor.

A pesar del interés de los hallazgos de nuestro estudio, basados en una gran cohorte de pacientes contemporánea de pacientes reales con FA, se deben considerar varias limitaciones. Este es un estudio retrospectivo observacional de un solo centro con pacientes de la práctica

clínica real, no seleccionados, por lo que no se pueden hacer inferencias causales. Una posible limitación es que el protocolo de nuestro estudio no ordenó la investigación de pacientes con cáncer, sino que lo dejó a criterio del médico. Desafortunadamente, nuestro estudio tampoco tiene datos para analizar el estadio en el que se encontraba el cáncer ni los eventos posteriores al diagnóstico de este. Datos sobre algunos factores relacionados con el cáncer no fueron recogidos, como el hábito tabáquico o dietético. Por último, debido a la falta de poder estadístico en relación con el resultado primario, no se pudo estratificar el análisis por tipo de ACO (AVK o NACO).

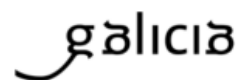
6. CONCLUSIONES

1. Entre los pacientes con FA a tratamiento con ACO, las hemorragias gastrointestinales, genitourinarias y broncopulmonares están fuertemente asociadas con el diagnóstico de cáncer de novo.
2. El tipo de hemorragia más frecuente fue la gastrointestinal, seguida de la genitourinaria y de la broncopulmonar.
3. El tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado fue el gastrointestinal, seguido de genitourinario y broncopulmonar.
4. La magnitud de la asociación de hemorragia con diagnóstico de cáncer aumenta con la gravedad de la hemorragia.
5. Un gran porcentaje (60,6%) de pacientes fueron diagnosticados de cáncer tras una hemorragia no grave.
6. La mayoría de los cánceres fueron diagnosticados los primeros 6 meses tras la hemorragia.
7. Una evaluación precoz de la hemorragia podría ser útil en ese periodo de tiempo. Dicha evaluación debería ser activa y preferiblemente multidisciplinar para maximizar el rendimiento de las pruebas destinadas a la detección temprana del cáncer, especialmente gastrointestinal, genitourinario y pulmonar.

7. ANEXO



Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 88 1546425
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 12/06/18 :

Título: Registro observacional retrospectivo de pacientes con Fibrilación Auricular del Área de Vigo. CardioCHUVI-FA
Promotor: Sergio Raposeiras Roubín
Tipo de estudio: EPA OD
Version: versión 1.5 de 17 de mayo de 2018
Código del Promotor: HAC-ACO-2018-01
Código de Registro: 2018/258

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

| Centros | Investigadores Principales |
|---------------------------|----------------------------|
| Hospital Álvaro Cunqueiro | Sergio Raposeiras Roubín |



Documento firmado digitalmente por:
López Vázquez, Paula: 14/06/2018 13:54
W4G4-BOAH-OFG2-PJ15-2897-7267-695

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1 El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 1090/2015 y la Ley 14/2007)
- 2 El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- 3 La composición actual del CAEIG es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula M^a López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jesús Alberdi Sudupe. Médico especialista en Psiquiatría.
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballada Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Manuel Portela Romero. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica

En Santiago de Compostela, a 14 de junio de 2018



Documento firmado digitalmente por:
López Vázquez, Paula: 14/06/2018 13:54
W4G4-BOAH-0FG2-PJ15-2897-7267-695

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía clínica de Fibrilación auricular [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/fibrilacion-auricular/#22085>
2. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. :69.
3. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 2017;70(1):50.e1-50.e84.
4. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 16 de octubre de 1998;82(8A):2N-9N.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart Br Card Soc*. noviembre de 2001;86(5):516-21.
6. Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Fondón León C, Lobos-Bejarano JM, Martín Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria*. 1 de mayo de 2018;50:4-28.
7. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 de abril de 2014;67(4):259-69.
8. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 19 de enero de 2016;532:h7013.
9. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol*. 1 de noviembre de 2012;161(1):39-44.
10. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 1 de enero de 2016;16:2-7.
11. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 29 de abril de 2012;44(6):670-5.
12. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 1 de abril de 2014;63(12):1200-10.

13. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148837>
14. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* noviembre de 2013;15(11):1540-56.
15. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* agosto de 2011;8(8):1308-39.
16. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 19 de agosto de 1997;96(4):1180-4.
17. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 3 de septiembre de 1998;339(10):659-66.
18. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* marzo de 2001;24(3):238-44.
19. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* marzo de 2011;13(3):308-28.
20. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Su... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538330>
21. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* julio de 2014;16(7):965-72.
22. Web S. Fibrilación auricular [Internet]. Ecocardio.com. [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://ecocardio.com/documentos/manual-ecocardiografia-basica/1233-fibrilacion-auricular.html>

23. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 3 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592700>
24. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577005>
25. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med.* 1 de mayo de 2018;131(5):574.e13-574.e27.
26. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Rev Esp Cardiol.* 1 de diciembre de 2015;68(12):1181-2.
27. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2015;68(9):769-76.
28. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Arzteblatt Int.* 16 de noviembre de 2018;115(46):776-83.
29. Chen ST, Patel MR. Comparison of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation - Novel Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists. *Prog Cardiovasc Dis.* 1 de enero de 2018;60(4):514-23.
30. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 de marzo de 2014;383(9921):955-62.
31. Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Castillo-Castillo J, Cordero A, Sanchis J, Núñez J, et al. Hemorrhage in patients under oral anticoagulation for atrial fibrillation. The other side of the coin. *REC CardioClinics.* 1 de abril de 2019;54(2):99-105.
32. Lamberts Morten, Staerk Laila, Olesen Jonas Bjerring, Fosbøl Emil Loldrup, Hansen Morten Lock, Harboe Louise, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc.* 6(2):e004517.
33. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020 [Internet]. SEOM | Día Mundial del Cáncer 2020. [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
34. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial Fibrillation as a Marker of Occult Cancer. *PLOS ONE.* 13 de agosto de 2014;9(8):e102861.

35. Vinter N, Christesen AMS, Fenger-Grøn M, Tjønneland A, Frost L. Atrial Fibrillation and Risk of Cancer: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 04 de 2018;7(17):e009543.
36. Rahman F, Ko D, Benjamin EJ. Association of atrial fibrillation and cancer. *JAMA Cardiol.* 1 de julio de 2016;1(4):384-6.
37. Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, Trines SA, Hemels MEW, Ay C, et al. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev.* 2019;35:59-67.
38. Clemens A, Strack A, Noack H, Konstantinides S, Brueckmann M, Lip GYH. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding--could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med.* diciembre de 2014;46(8):672-8.
39. Mladenov BS, Mariyanovski V, Hadzhiyska V. Macroscopic hematuria in patients on anticoagulation therapy. *Cent Eur J Urol.* 2015;68(3):330-3.
40. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH.* abril de 2005;3(4):692-4.
41. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. 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(11):2119-26.
42. Rasmussen PV, Dalgaard F, Gislason GH, Brandes A, Johnsen SP, Grove EL, et al. Gastrointestinal bleeding and the risk of colorectal cancer in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 7 de febrero de 2020;
43. Nielsen M, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Hematuria as a Marker of Occult Urinary Tract Cancer: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 5 de abril de 2016;164(7):488-97.
44. Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, Pak H-N, Lee M-H, et al. Clinical Significance of Hematuria in Atrial Fibrillation With Oral Anticoagulation Therapy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 25 de enero de 2017;81(2):158-64.
45. Mondoni M, Carlucci P, Job S, Parazzini EM, Cipolla G, Pagani M, et al. Observational, multicentre study on the epidemiology of haemoptysis. *Eur Respir J.* 2018;51(1).
46. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* agosto de 1997;112(2):440-4.
47. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Aboyans V, Alings M, et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. *Circulation.* 29 de octubre de 2019;140(18):1451-9.

48. Porras JLM, Panero JLC. Hemorragia digestiva alta: etiología y procedimientos diagnósticos. *Emerg Rev Soc Esp Med Urgenc Emerg*. 2005;17(4):1050-4.
49. Feinman M, Haut ER. Lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am*. febrero de 2014;94(1):55-63.
50. Willis GC, Tewelde SZ. The Approach to the Patient with Hematuria. *Emerg Med Clin North Am*. 1 de noviembre de 2019;37(4):755-69.
51. Nørgaard M, Veres K, Ording AG, Djurhuus JC, Jensen JB, Sørensen HT. Evaluation of Hospital-Based Hematuria Diagnosis and Subsequent Cancer Risk Among Adults in Denmark. *JAMA Netw Open*. 02 de 2018;1(7):e184909.
52. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am*. mayo de 2019;103(3):463-73.