



Cardio Tox

Anticoagulación en pacientes con cáncer y FA Empleo de ACOD, cuándo y cómo

*Inmaculada Roldán Rabadán
H. Universitario La Paz, Madrid.*

Potenciales conflictos de intereses:

- Consultoría: Bayer, BI.
- Presentaciones remuneradas: Bayer, Alianza BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo, BI, AstraZeneca.

FA, cáncer y anticoagulación

1 *¿Qué sabemos?*

1

2

2 *¿Cuándo y cómo debemos anticoagular?*

3

3 *¿Qué tipo de fármaco anticoagulante?*

4

4 *ACOD cuándo y cómo*

5

5 *Algunas conclusiones*



FA y cáncer ¿Qué sabemos? Con seguridad nada

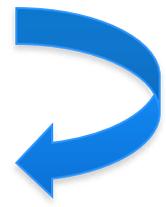
- El Cáncer y la FA es una asociación bien establecida. **Prevalencia 2.4%.**
- Los p con cáncer tienen un **20% más de riesgo** de desarrollar FA (E. REGARDS).
- La presencia de cáncer activo implica >riesgo trombótico y hemorrágico.
- Las escalas comunes de riesgo trombótico y hemorrágico no están validadas.
- Las guías de FA no hacen distinción de manejo de ACO entre p con/sin cáncer.
- Ni AVK, HBPM o ACOD han sido bien estudiados en esta población.
- El TOH y sus interacciones condiciona la elección del ACO.

“Lo que no está rodeado de incertidumbre no puede ser verdad” (R. Feynman)

FA y cáncer ¿Cuándo anticoagulamos?

Valoramos el riesgo tromboembólico y hemorrágico.

**Anticoagulamos cuando existe alto riesgo trombótico.
Procuramos minimizar el riesgo hemorrágico.**



Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes varones con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	I	A
Se recomienda el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes de sexo femenino con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	I	A
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes varones con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias del paciente	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de la tromboembolia en pacientes de sexo femenino con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias de la paciente	IIa	B
Se recomienda el tratamiento con AVK (INR 2,0-3,0 o superior) para la prevención de los ACV en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave o válvula cardiaca mecánica	I	B
Cuando se inicia la anticoagulación oral de un paciente con FA candidato a tratamiento con NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), este tratamiento es preferible a un AVK	I	A
Cuando los pacientes reciben tratamiento con AVK, se debe mantener lo más alto posible el TRT y monitorizarlo regularmente	I	A
Se debe considerar a los pacientes con FA que reciben tratamiento con un AVK para tratamiento con NACO si el TRT no se controla adecuadamente a pesar de una buena adherencia o si lo prefiere el paciente, siempre que no haya contraindicaciones para los NACO (p. ej., válvula protésica)	IIb	A

Las guías europeas no distinguen entre p con/sin cáncer

Escalas de riesgo: trombótico y hemorrágico

Risk factors			Stroke risk per year	
C	Congestive Heart Failure	+1 point	SCORE	% RATE PER YEAR
H	Hypertension	+1 point	0	0%
A₂	Age ≥75	+2 point	1	1.3%
D	Diabetes	+1 point	2	2.2%
S₂	Stroke/TIA History	+2 point	3	3.2%
V	Vascular Disease	+1 point	4	4.0%
A	Age 65-74	+1 point	5	6.7%
S	Sex (Female)	+1 point	6	9.8%
			7	9.6%
			8	6.7%
			9	15.2%

Reference: European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-2429.

HAS-BLED score

Condition	Points	HAS-BLED score	Bleeds per 100 patient-years
H - Hypertension	1	0	1.13
A - Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
S - Stroke	1	2	1.88
B - Bleeding	1	3	3.74
L - Labile INRs	1	4	8.70
E - Elderly (> 65 years)	1	5	12.5
D - Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2		

Note: HAS-BLED has been validated for warfarin, but not for the new anticoagulants.

Pisters R et al. *Chest* 2010;138(5):1093-1100.

Es el **riesgo trombótico** el que indica la necesidad de ACO independientemente del riesgo hemorrágico. La escala **HAS-BLED** es la de mejor valor predictivo de HIC e identifica los factores modificables.

Factores relacionados con aumento de riesgo hemorrágico

Hipertensión (especialmente la arterial sistólica).

INR lábil o tiempo en rango terapéutico, TTR <60 %.

Medicación que predispone al sangrado (fármacos antiagregantes y antiinflamatorios).

Consumo excesivo de alcohol.

Anemia.

Deterioro de la función renal, o trasplante renal.

Deterioro de la función hepática.

Plaquetopenia o alteración de la función plaquetaria.

Edad > 65 años.

Antecedente de sangrado mayor.

Ictus previo.

Malignidad.

Factores genéticos predisponentes.

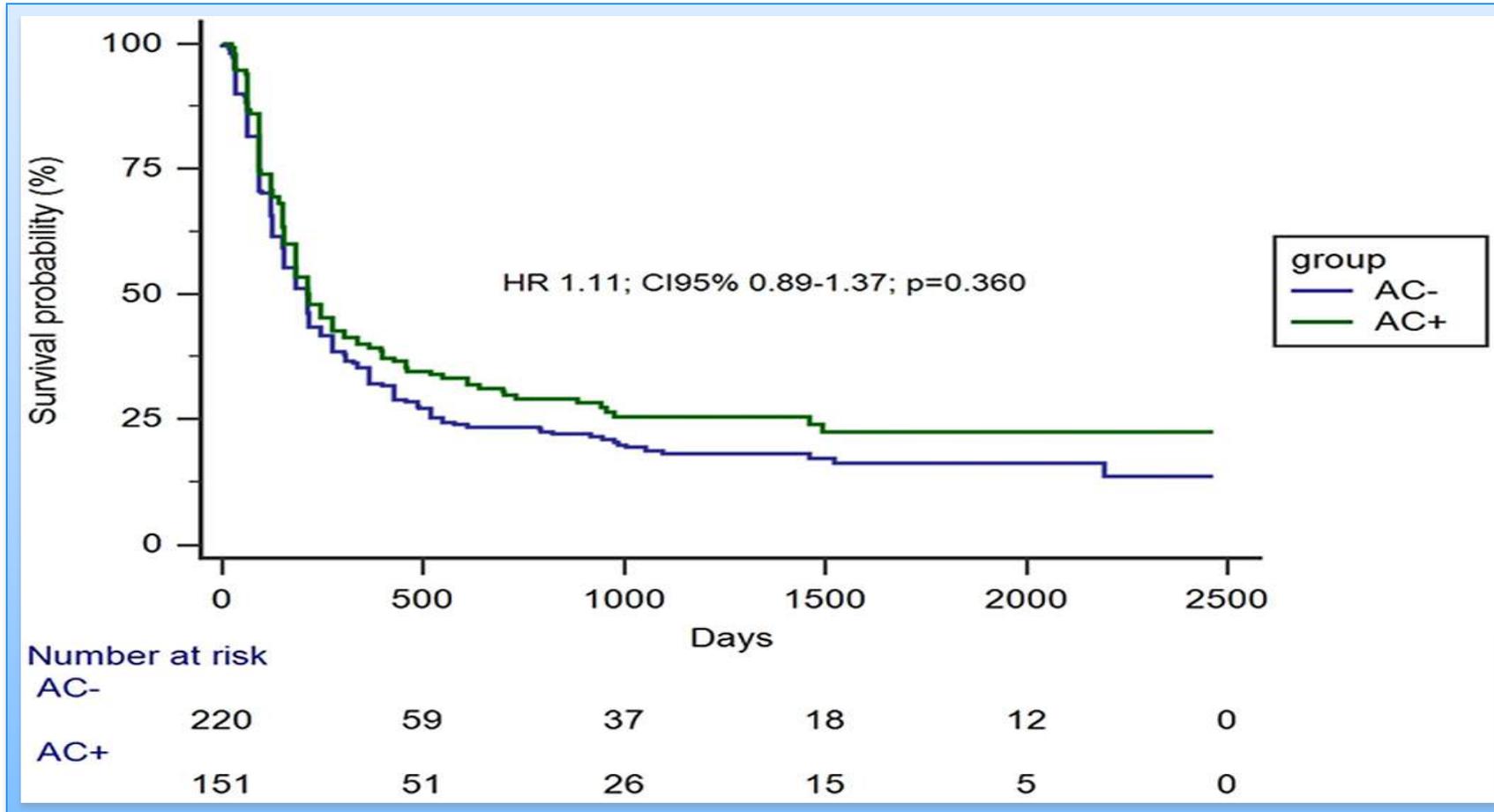
Biomarcadores (troponina de alta sensibilidad, factor 15 de diferenciación de crecimiento, aclaramiento de creatinina).

Pero en Fa y cáncer...

IMPORTANTE!

- El cáncer activo implica >riesgo trombótico y hemorrágico:
Tipo de cáncer, localización, estadio y la terapia del mismo
- Las escalas **CHA₂DS₂VASc** y **HAS-BLED** no han sido validadas
- El beneficio clínico neto puede variar en esta población
- La ACO no debería estar solo basada en estas escalas
- La decisión de ACO debe individualizarse en la mayoría de los casos, por el equipo de cardiotox

FA y cáncer ¿Cómo estamos anticoagulando?



Mal

394 FA +cáncer:

- 1/4 no ACO
- 1/3 con HBPM con dosis preventivas

El uso de ACO no se asocia a incremento de la mortalidad global, incluso en presencia de metástasis

- **De acuerdo a las guías y de forma rigurosa teniendo en cuenta:**
 - ♦ **riesgo embólico/hemorrágico del**
 - **paciente (escalas variables en el tiempo).**
 - **tumor (genitourinarios o gastrointestinales).**
 - ♦ **el pronóstico onco-hematológico.**
 - ♦ **cambios evolutivos de función renal y hepática.**
 - ♦ **la farmacocinética del ACO.**
 - ♦ **el TOH y sus interacciones.**

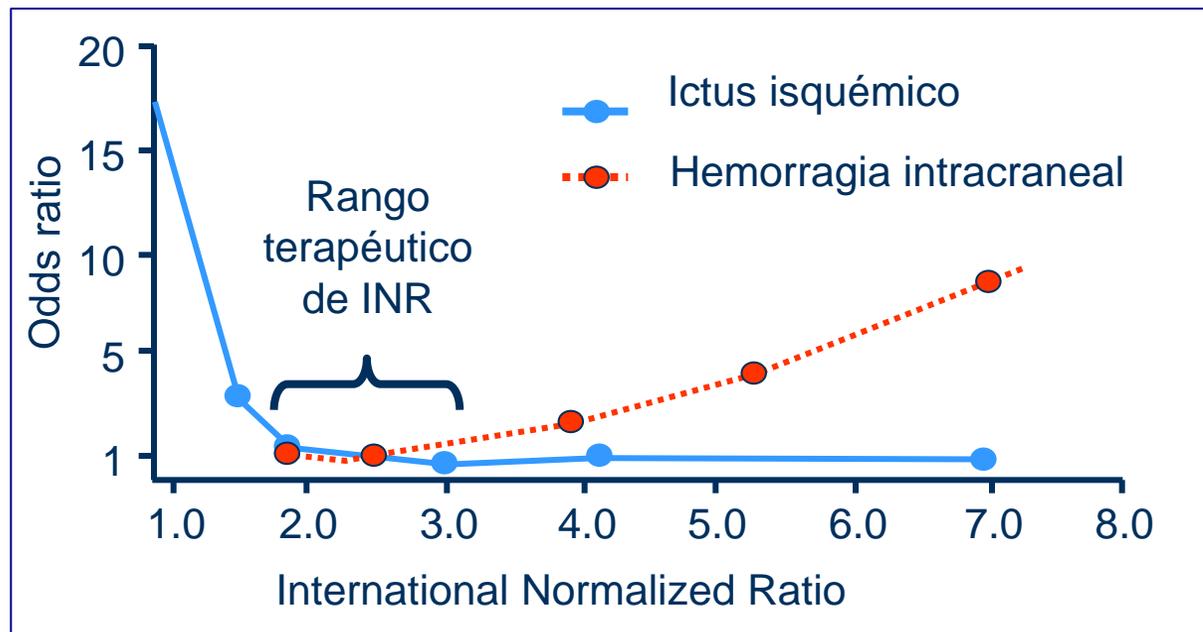
Adquiere especial relevancia minimizar el riesgo hemorrágico y la evitación simultánea de antiagregantes.

- Disponemos, como en la población general, **de 3 tipos:**
 - ◆ AVK: acenocumarol y warfarina.
 - ◆ HBPM.
 - ◆ ACOD: dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban.
- **No tenemos evidencias sólidas con ninguno de ellos.**



AVK: Estrecho margen terapéutico

Valor del INR en el momento del ictus o hemorragia intracraneal en pacientes con FA



Hylek, NEJM 2005.

Cowan C et al. NICE Clinical guideline 2014.
nice.org.uk/guidance/cg180.

ESC Guidelines: Eur Heart J 2016.
 N Engl J Med 2011; 364:806-817.

► Rango terapéutico: **INR entre 2 y 3**

Riesgo de ictus %

INR

1.7 2.0 (1.6–2.4)

1.5 3.3 (2.4–4.6)

1.3 6.0 (3.6–9.8)

Criterios de calidad de ACO

Criterios de mal control:

- Rosendaal: TTR < 65%.
- Método directo: N° determinaciones < 60%.
- La guía europea recomienda mantener el TTR lo más alto posible (IA)



Repercusión clínica del mal control

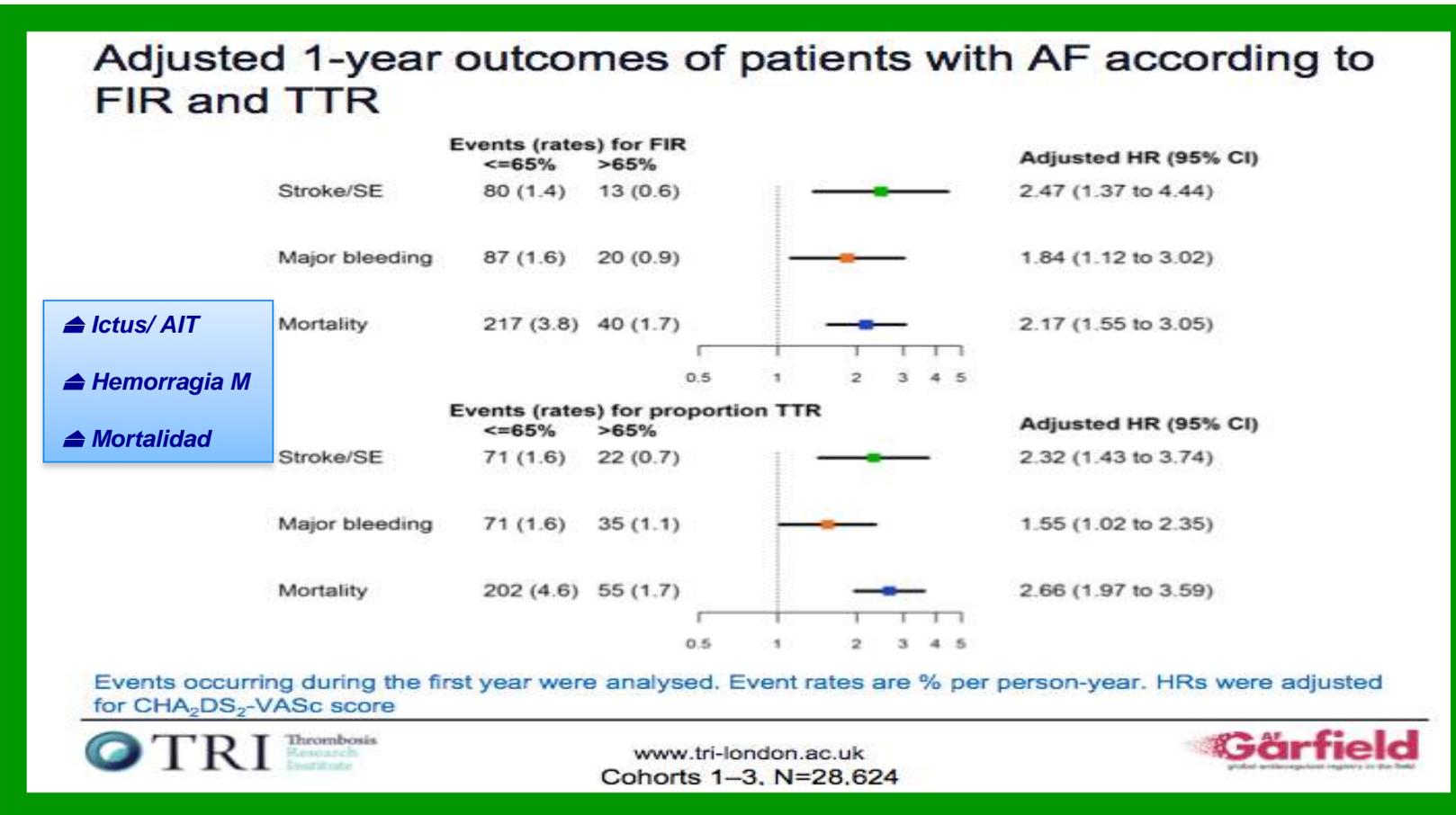
Evento	TTR<48%	TTR 46-60%	TTR 61-72%
Ictus/ES	5%	3.9%	3.4%

An J et al. J Manag Care 2017.

Peor pronóstico

1.361 p, 6 meses seg.

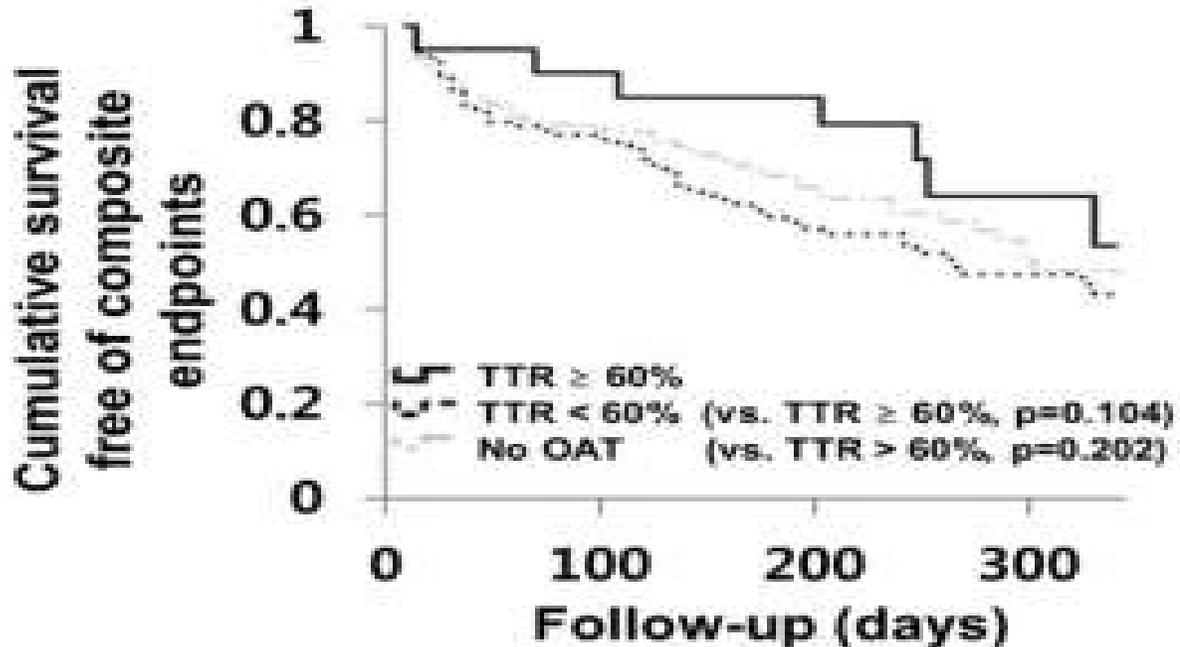
Por cada punto de caída del TTR aumenta un 2% la mortalidad por cualquier causa.



- ▲ Ictus/ AIT
- ▲ Hemorragia M
- ▲ Mortalidad

Rivera-Caravaca JM et al.
Clin Ther 2018; 40: 114-22.

El beneficio clínico neto de AVK es nulo en el 1º año del Dx del cáncer



Number at risk				
TTR ≥ 60%	20	16	12	4
TTR < 60%	107	68	40	12
OAT-	114	80	41	8



- 2.168 p, 690 pares
- INR 2-3 solo en el 12 % (85 p).

Durante el 1º año del diagnóstico del cáncer, la ACO con AVK no modifica el pronóstico y el objetivo primario es similar en p con/sin ACO, con/sin TTR ≥ 60%.

- Se debe evitar el uso de AVK en cáncer activo por:

- ◆ Imposibilidad de mantener TTR en rango: TOH, Q frecuente, vómitos, malnutrición, trombocitopenia, disfunción hepática.

- ◆ Incremento de la morbimortalidad: ictus, hemorragia y mortalidad.

- ◆ El beneficio clínico neto de AVK es nulo en el 1º año del Dx del cáncer.

- *Restringidos a los casos en que se pueda mantener el TTR en rango.*



- No existe evidencia científica que avale el uso de HBPM en estos p.
- Tampoco conocemos bien sus interacciones.
- Sin embargo, su prescripción es frecuente durante el TOH del cáncer
- Su uso a largo plazo no es recomendable:
 - ◆ complicaciones del uso subcutáneo prolongado.
 - ◆ pobre calidad de vida.
 - ◆ elevado coste.
- ***Puede considerarse si interacción de ACOD y TOH o intolerancia oral.***



Pivotal Warfarin-Controlled Trials Stroke Prevention in AF



Connolly et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.

Patel et al. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.

Granger et al. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.

Giugliano RP et al. *N Engl J Med* 2013;369:2093.

Múltiples estudios de vida real han confirmado resultados de los ensayos



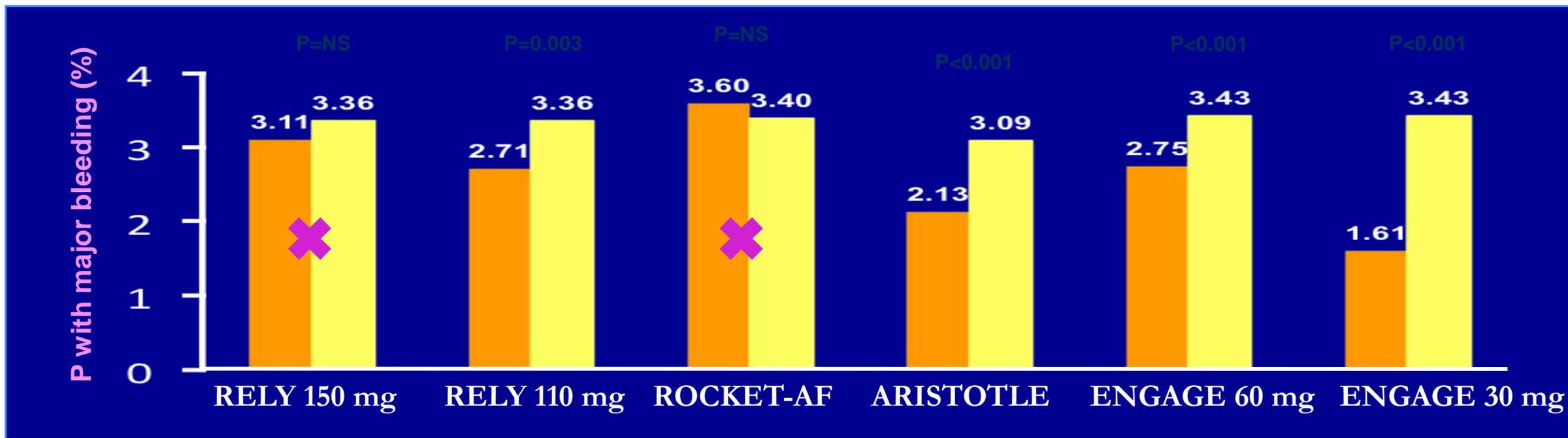
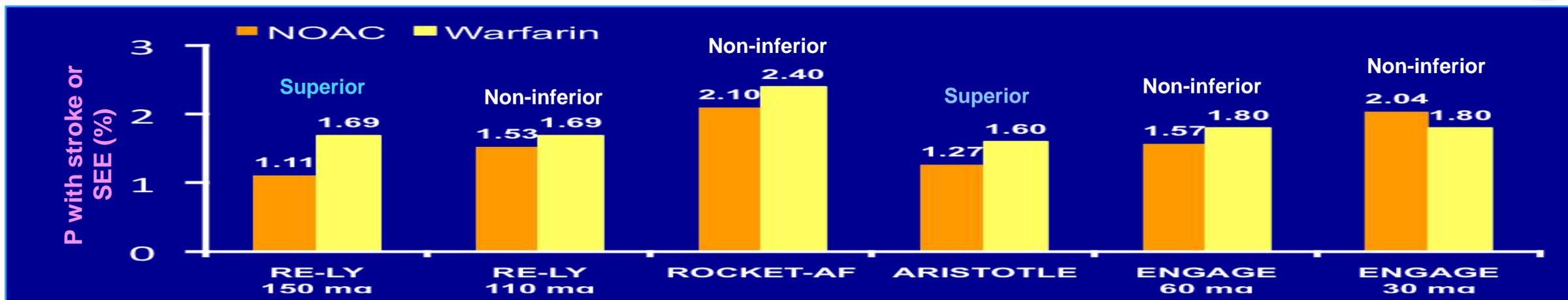
NOACs

Important Comparative Features

Dabigatran	<ul style="list-style-type: none">• Oral direct thrombin inhibitor• Twice-daily dosing• Renal clearance 80%	150-110 mg
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none">• Direct factor Xa inhibitor• Once daily• Renal clearance 33%	20-15 mg
Apixaban	<ul style="list-style-type: none">• Direct factor Xa inhibitor• Twice-daily dosing• Renal clearance 25%	5-2.5 mg
Edoxaban	<ul style="list-style-type: none">• Direct factor Xa inhibitor• Once-daily dosing• Renal clearance 35%	60-30 mg

Eikelboom JW, Weitz JL. *Circulation* 2010; 121: 1523-32.

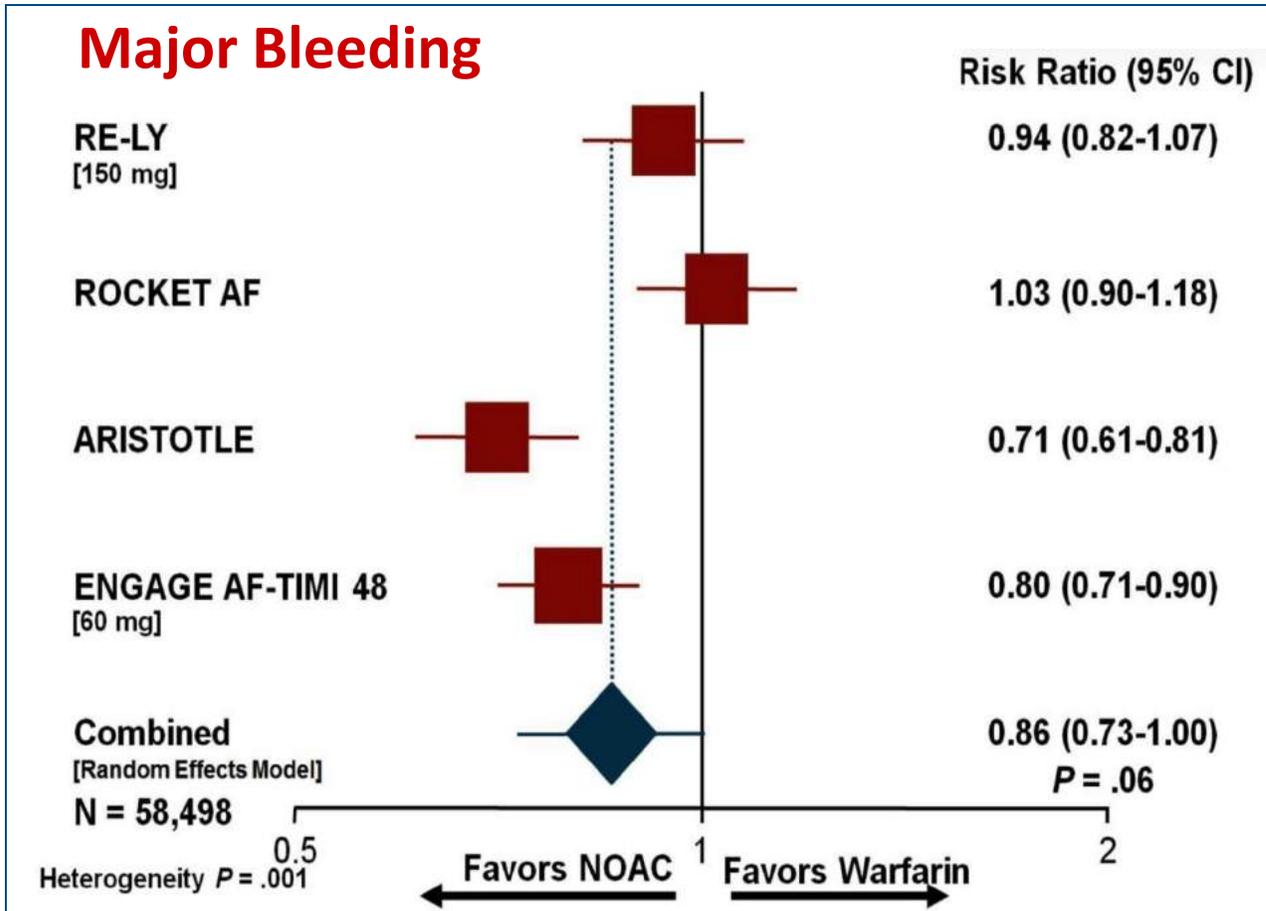
¿Porqué? Eficacia y seguridad de ACOD



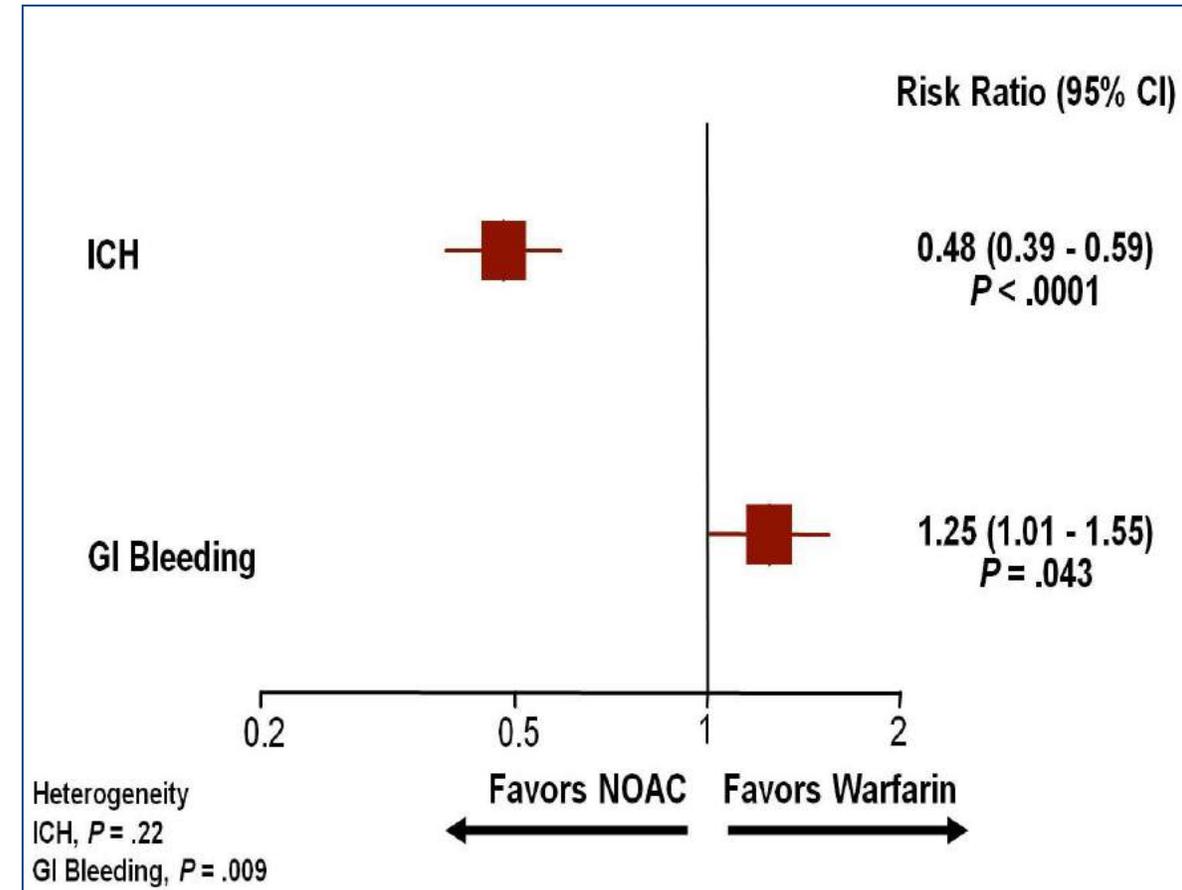
Connolly et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151. Patel et al. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
Granger et al. *N Engl J Med* 2011;365:981–992. Giugliano RP et al. *N Engl J Med* 2013;369:2093.

Mejor perfil de seguridad global de ACOD

Major Bleeding



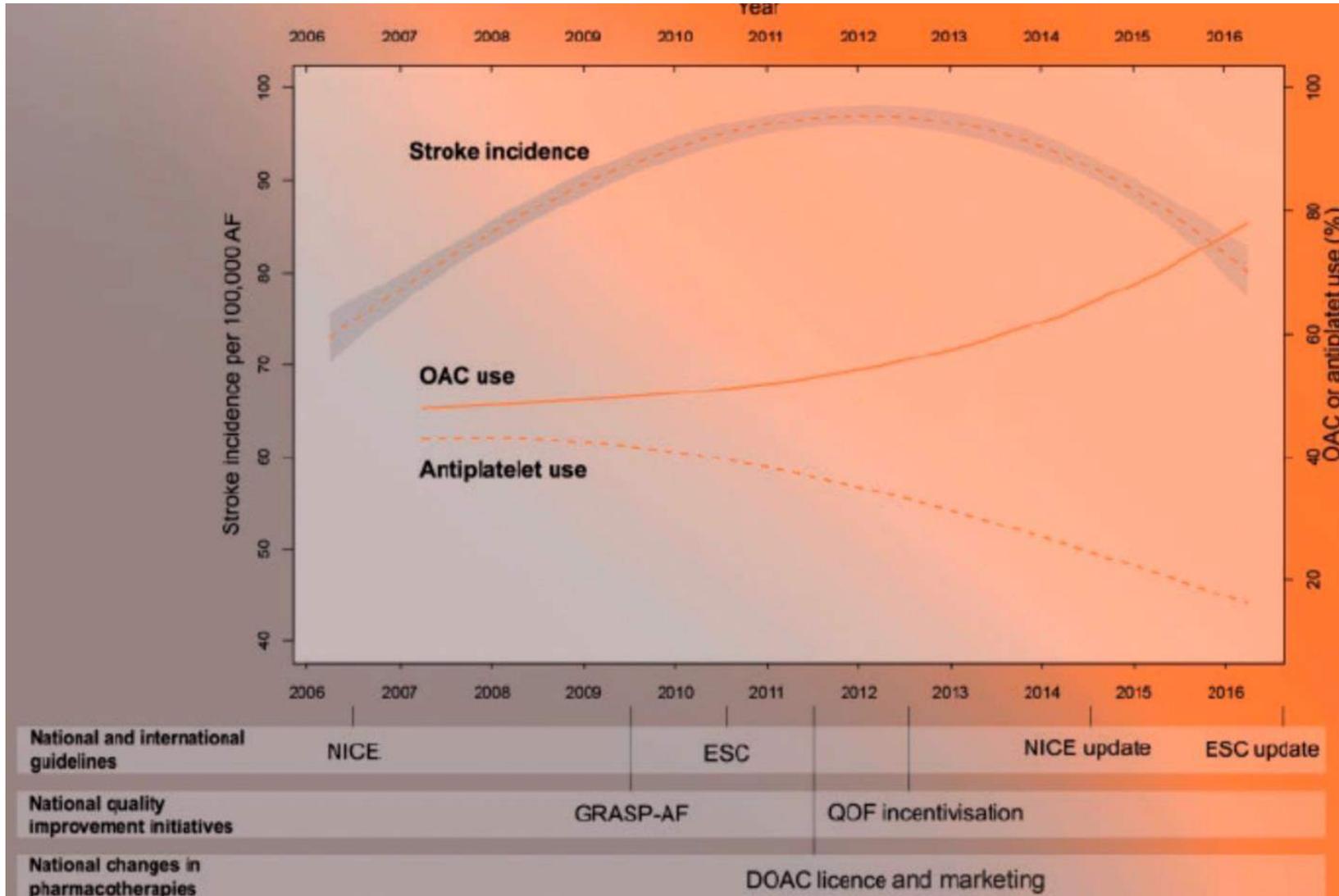
Metáanálisis de Ruff



La guía europea de FA recomienda y no discrimina a pacientes con cáncer:

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes varones con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	I	A
Se recomienda el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes de sexo femenino con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	I	A
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes varones con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias del paciente	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de la tromboembolia en pacientes de sexo femenino con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias de la paciente	IIa	B
Se recomienda el tratamiento con AVK (INR 2,0-3,0 o superior) para la prevención de los ACV en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave o válvula cardíaca mecánica	I	B
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>Paciente con FA candidato a ACO</p> </div> ➔ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>ACOD preferible a AVK</p> </div>	I	A
	I	A
Se debe considerar a los pacientes con FA que reciben tratamiento con un AVK para tratamiento con NACO si el TRT no se controla adecuadamente a pesar de una buena adherencia o si lo prefiere el paciente, siempre que no haya contraindicaciones para los NACO (p. ej., válvula protésica)	IIb	A

La repercusión clínica sobre el ictus es muy relevante



La llegada de ACODs
y menor uso de AAS
→ Menos ictus

El papel de los ACOD en p con cáncer activo y FA no está clarificado pero a priori son una opción interesante además por:

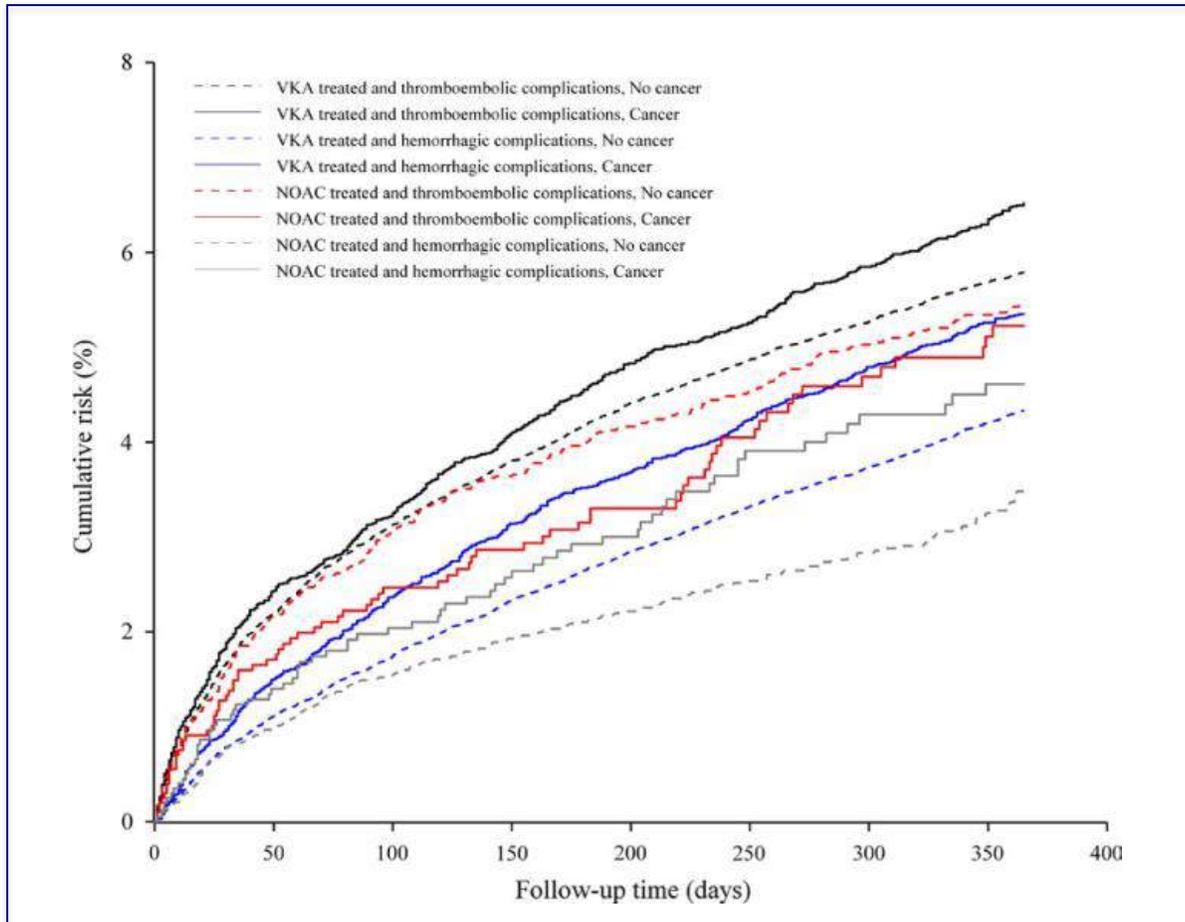
- ◆ menor interacción con dieta y otros fármacos que AVK.
- ◆ vida media más corta que AVK que facilita el manejo en caso de trombocitopenia o procedimientos Q.
- ◆ Inicio rápido de acción, no necesidad de terapia puente.
- ◆ Dosis fija, sin monitorización de TP.
- ◆ mejor adherencia terapéutica que HBPM.
- ◆ mejor perfil de seguridad *.
- ◆ menor precio que HBPM.

*Metanálisis de E. pivotaes de cáncer y trato. TEV, sugiere que ACOD son una opción segura.

Larsen TB et al. Plos one 2014; 9: e114445.

Estudios de AF y ACOD en población con cáncer

Estudios FA, cáncer y ACOD	Eficacia (eventos trombóticos)	Seguridad (Hemorragia mayor)
Ording et al. R. Danés 2010-2014 prospectivo (68119 p y 11.855 con cáncer)	Con vs sin cáncer con AVK. Incidencia anual: 6,5% vs. 5,8%. Con vs sin cáncer con ACOD. Incidencia anual: 4,9% vs. 5,1%.	Con vs sin cáncer AVK. Incidencia anual: 5,4% vs. 4,3% Con vs sin cáncer ACOD. Incidencia anual: 4,4% vs. 3,1%
Melloni et al. ARISTOTLE post-hoc (1236 p con cáncer, 76 p cáncer activo y apixaban)	Cáncer: apixaban vs warfarina: incidencia anual ictus/ES: 1,4% vs. 1,2%, HR: 1,09 Sin cáncer, apixaban vs warfarina: incidencia anual: 1,3% vs. 1,6%; HR: 0,77	Cáncer: apixaban vs. warfarina: incidencia anual: 2,4% vs 3,2% HR: 0,76 Sin cáncer: apixaban vs. warfarina: incidencia anual: 2,1% vs. 3,1%; HR: 0,69
Laube et al. R. Unicéntrico prospectivo 163 p con cáncer y rivaroxaban. Seguimiento 1 año	Incidencia anual: 1,4%	Incidencia anual: 1,2% (vs 3,6% ROCKET-AF)
Russo et al. Observacional unicéntrico 76 p con FA, cáncer y ACOD	Sin eventos tromboembólicos	Incidencia acumulada: 3,9% Incidencia anual: 1,4%
Fanola et al. ENGAGE-AF 1153 p con cáncer activo; 85.9% y 14.1% recurrencia (previo >5 a) seguimiento 2.8 años	Ictus/ ES con edoxaban a dosis altas vs AVK en cáncer: HR, 0.60 [0.31–1.15] Ictus/ES/IAM con edoxaban a dosis altas vs AVK en cáncer: HR, 0.54 [0,31–0,93]	Edoxaban a dosis altas vs AVK en cáncer: HR 0,98 [0,69–1.4]
Shah et al. R. Retrospectivo 16.096 p con cáncer (6.075 ACOD, 10.021 AVK). Seguimiento: 12 meses	Ictus isquémico: Rivaroxaban vs. AVK: HR 0,74 [0,40; 1,39] Dabigatran vs. AVK: HR 0,89 [0,56; 1,42] Apixaban vs. AVK: HR 0,71 [0, 19, 2,60] Tromboembolismo venoso: Rivaroxaban vs. AVK: HR 0,51 [0,41; 0,63] Dabigatran vs. AVK: HR 0,28 [0,21; 0,38] Apixaban vs. AVK: HR 0,14 [0,07; 0,32]	Rivaroxaban vs AVK: HR 1.09 [0.79, 1.39]. Dabigatran vs. AVK: HR 0.96 [0.72, 1.27]. Apixaban vs. AVK: HR 0.37 [0.17, 0.79]
Vedovati et al. R. Multicéntrico ACOD 289 p con cáncer (12.6%)	Ictus/ AIT/ES en cáncer vs no cáncer con ACOD: HR 2,6 [1,08; 6,2]	cáncer vs. no cáncer : HR 2,0 [1,25; 3,3]
Kim et al. R. Retrospectivo 2.568 p cáncer reciente (p< 0,001 para comparaciones)	Ictus/ES warfarina vs ACOD: 5,9% vs 1,3%/año	HM, warfarina vs ACOD: 5,1% vs. 1,2%/año HDig warfarina vs ACOD: 3,5% vs 1,0%/año HIC warfaina vs. ACOD: 1,1% vs 0,2%/año



**AF patients under VKAs or DOACs
2004-2013**

— 11,855 with cancer
..... 56,264 without cancer

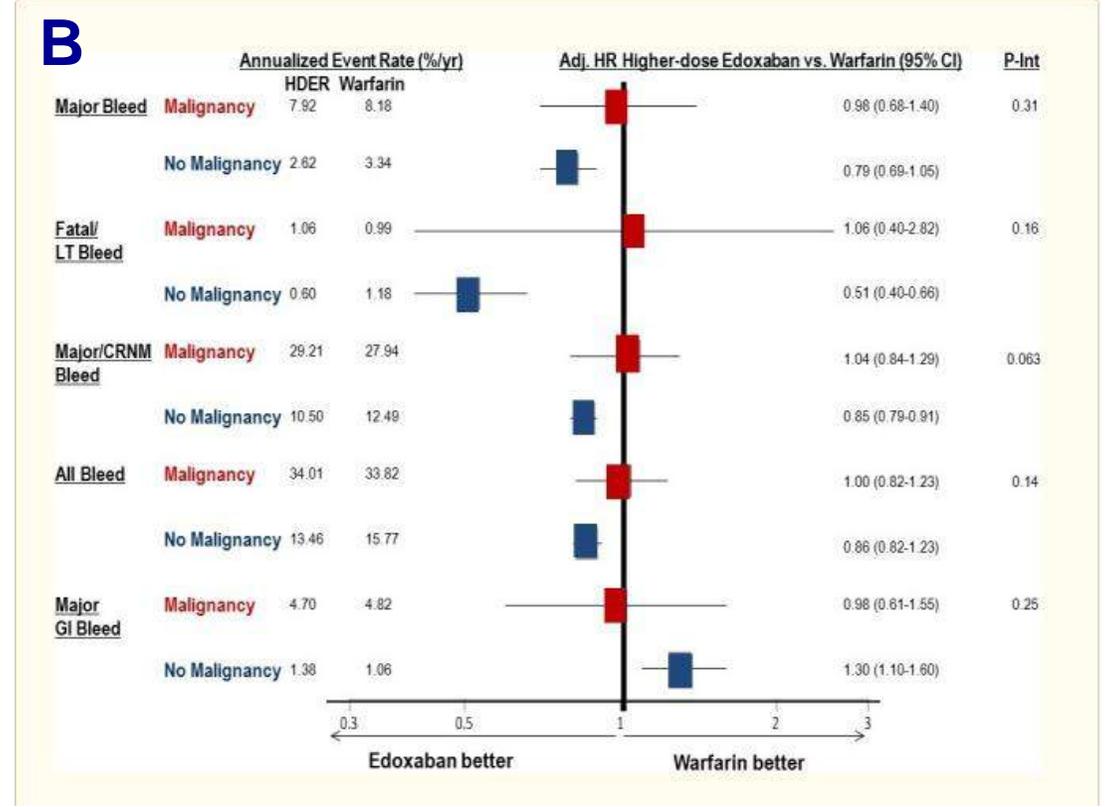
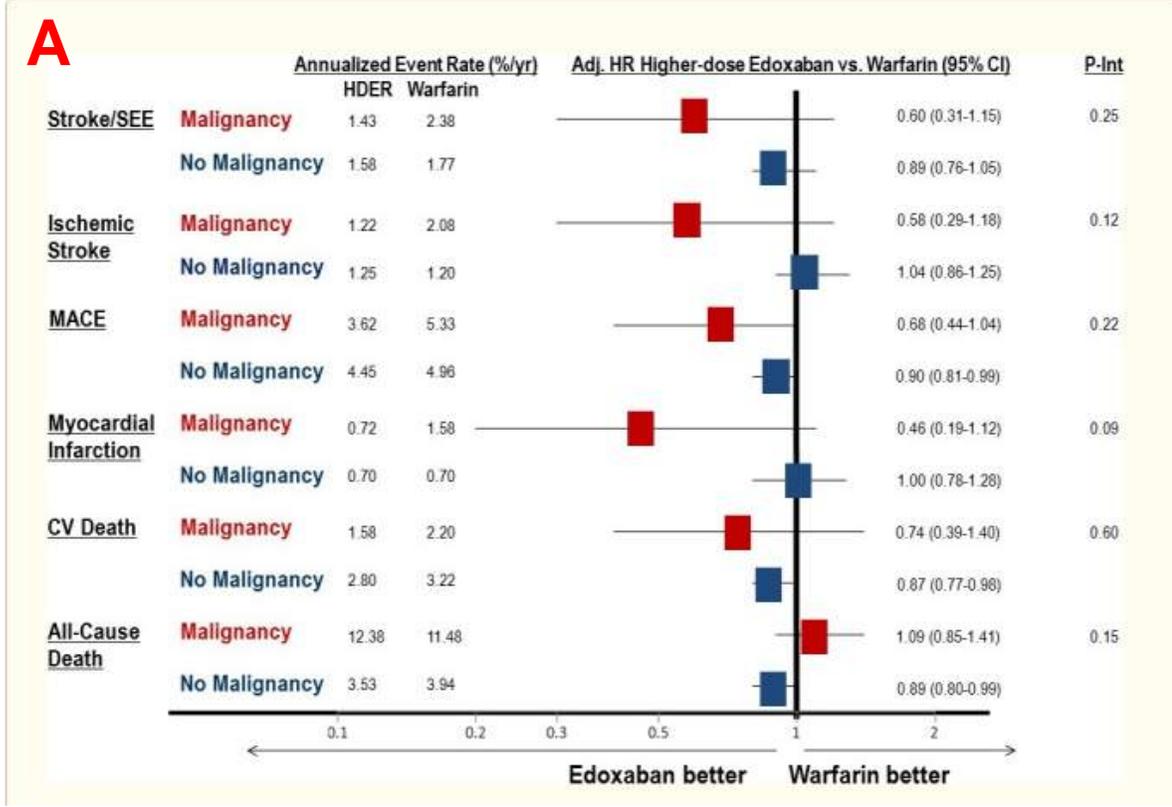
El riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos al año era similar en p con y sin cáncer

Mayor eficacia y seguridad de apixaban vs warfarina en p con/sin cáncer
Apixaban se asoció a disminución del objetivo compuesto (Ictus/ ES/ IM/M) en cáncer activo

1.236 p

Table 4b Effects of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Cancer (Active and Remote) and No Cancer

	Active Cancer			Remote Cancer			No Cancer			P Value†
	Event (Rate*)		HR (95% CI)	Event (Rate*)		HR (95% CI)	Event (Rate*)			
	Apixaban (n = 76)	Warfarin (n = 81)		Apixaban (n = 539)	Warfarin (n = 540)		Apixaban (n = 8493)	Warfarin (n = 8454)		
Ischemic outcomes										
Stroke or SE	0 (0)	5 (3.8)	NA	15 (1.5)	9 (0.9)	1.71 (0.75-3.90)	196 (1.3)	251 (1.6)	0.77 (0.64-0.93)	.1852
Death from any cause	5 (3.7)	11 (8.1)	0.45 (0.16-1.29)	49 (4.9)	31 (3.0)	1.63 (1.04-2.56)	548 (3.4)	626 (4.0)	0.87 (0.77-0.97)	.0127
Ischemic stroke	0 (0)	3 (2.3)	NA	14 (1.4)	6 (0.6)	2.39 (0.92-6.22)	147 (0.9)	166 (1.1)	0.88 (0.70-1.10)	.1348
MI	0 (0)	1 (0.8)	NA	12 (1.2)	11 (1.1)	1.12 (0.49-2.54)	78 (0.5)	90 (0.6)	0.86 (0.63-1.16)	.8371
PE/DVT	0 (0)	1 (0.8)	NA	3 (0.3)	3 (0.3)	1.02 (0.21-5.07)	27 (0.2)	33 (0.2)	0.81 (0.49-1.35)	.9635
Bleeding outcomes										
ISTH major bleeding	1 (0.8)	5 (4.5)	0.19 (0.02-1.59)	23 (2.7)	27 (3.1)	0.87 (0.50-1.52)	303 (2.1)	430 (3.1)	0.69 (0.59-0.80)	.3485
Major or CRNM bleeding	6 (5.2)	10 (9.5)	0.56 (0.20-1.54)	47 (5.6)	57 (6.6)	0.84 (0.57-1.24)	560 (4.0)	810 (5.9)	0.67 (0.60-0.75)	.507
Any bleeding	27 (31.4)	30 (34.9)	0.93 (0.55-1.56)	177 (25.9)	215 (31.8)	0.82 (0.67-0.99)	2149 (17.6)	2815 (25.4)	0.71 (0.67-0.75)	.2412
Intracranial bleeding	0 (0)	2 (1.8)	NA	0 (0)	7 (0.8)	0 (0-infinity)	52 (0.4)	113 (0.8)	0.45 (0.32-0.63)	.9991
Net composite end point										
Composite efficacy end point‡	5 (3.7)	16 (12.1)	0.30 (0.11-0.83)	69 (7.1)	49 (4.8)	1.46 (1.01-2.10)	734 (4.7)	841 (5.4)	0.86 (0.78-0.95)	.0028
Composite end point§	6 (4.4)	18 (13.9)	0.32 (0.13-0.81)	87 (9.1)	71 (7.2)	1.26 (0.92-1.73)	948 (6.0)	1124 (7.3)	0.83 (0.76-0.90)	.0048



La eficacia (A) y seguridad (B) de edoxaban no se altera en los p que desarrollan cáncer y es similar a la de la warfarina

En p que desarrollan cáncer, edoxaban se asoció a disminución del objetivo compuesto (ictus/ ES/ IM) (HR 0,54; IC 95% 0,31-0,93, p=0,026)vs warfarina

Estudio pequeño prospectivo de un único centro sin compador Warfarina que excluyó cáncer genitourinario y gastro-intestinal

Cumulative incidence of competing risks for patients in the acute, chronic, and combined phases of anticoagulation*

	Acute Phase N=59	Chronic Phase N=138	Combined Period N=163
Ischemic Stroke (95% CI)	0	1.8% (0-4.3)	1.4% (0-3.4)
Major bleeding (95% CI)	0	1.5% (0-3.6)	1.2% (0-2.9)
Death (95% CI)	11.4% (1.4-20.3)	14.2% (7.3-20.5)	22.6% (12.2-31.7)
CRNMB (95% CI)	9.8% (0.2-18.4)	5.4% (1.1-9.5)	14.0% (4.2-22.7)

CRNMB = clinically relevant nonmajor bleeding leading to discontinuation of rivaroxaban for at least 7 days.

* Cumulative incidence estimates for the chronic phase are conditional to reaching day 90 of anticoagulation without sustaining an event. The chronic phase was defined as lasting 275 days and the combined period encompasses 365 days.

Estudio observacional de bases de datos de MarketScan

Table 2. Adjusted HRs (95% CIs) comparing the safety and effectiveness of oral anticoagulant users to matched warfarin users for the treatment of nonvalvular AF in active cancer patients, MarketScan, 2010-2014

	No. of events	Person-years	No. of events	Person-years	HR (95% CI)	P
	Rivaroxaban user (n = 2808)		Matched warfarin user (n = 5673)			
Ischemic stroke	16	2277	59	5 279	0.74 (0.40, 1.39)	.35
Severe bleeding	68	2245	181	5 207	1.09 (0.79, 1.50)	.59
Other bleeding	50	2213	177	5 031	0.79 (0.55, 1.13)	.2
VTE*	124	2046	472	3 903	0.51 (0.41, 0.63)	<.0001
Asthma (control outcome)	41	2259	91	5 253	0.99 (0.64, 1.51)	.94
	Dabigatran user (n = 2189)		Matched warfarin user (n = 8339)			
Ischemic stroke	26	3310	127	10 878	0.89 (0.56, 1.42)	.63
Severe bleeding	70	3273	329	10 706	0.96 (0.72, 1.27)	.75
Other bleeding	40	3236	306	10 376	0.58 (0.41, 0.84)	.003
VTE*	49	3199	743	8 206	0.28 (0.21, 0.38)	<.0001
Asthma (control outcome)	38	3302	183	10 825	0.75 (0.51, 1.10)	.14
	Apixaban user (n = 1078)		Matched warfarin user (n = 2775)			
Ischemic stroke	4	550	18	1 773	0.71 (0.19, 2.60)	.6
Severe bleeding	10	551	84	1 744	0.37 (0.17, 0.79)	.01
Other bleeding	9	538	72	1 699	0.58 (0.25, 1.31)	.19
VTE*	7	540	218	1 325	0.14 (0.07, 0.32)	<.0001
Asthma (control outcome)	13	549	40	1 760	0.99 (0.53, 2.22)	.98

16.096 p: FA, ACO y cáncer

Adjusted for age, sex, CHA₂DS₂-VASc score, prior history of the outcome, and HDPS.

*Patients with prevalent VTE excluded from the analysis.

- ♦La incidencia de ictus isquémico fue similar con cualquier ACO
- ♦La incidencia de sangrado mayor fue similar con dabigatran y rivaroxaban y significativamente menor con apixaban
- ♦La incidencia de TEV fue significativamente menor con los 3 ACOD

Precauciones principales de manejo de ACOD

1. Conocer farmacocinética de ACOD

Fármaco	Diana	Pro fármaco	Biodisponibilidad %	Interacción alimentaria	Efecto pico	Semi vida, h	Eliminación Renal %	Dializable	Interacción medicamentos	Antídoto específico	Monitoreo
Dabigatran	Ila	Si	7	No	1-3 h	12-17	80	Si	Gp-P	Idarucizumab	TTd
Rivaroxaban	Xa	No	80, 100 con alimentos	Si	2-4 h	5-9* 11-13**	33	No	CYP3A4,Gp-P	Andexanet	Anti-Xa
Apixaban	Xa	No	60	No	1-2 h	8-14	25	No	CYP3A4,Gp-P	Andexanet	Anti-Xa
Edoxaban	Xa	No	62	No	1-2 h	10-14	50	No	Gp-P	Aripacien (PER977)	Anti-Xa

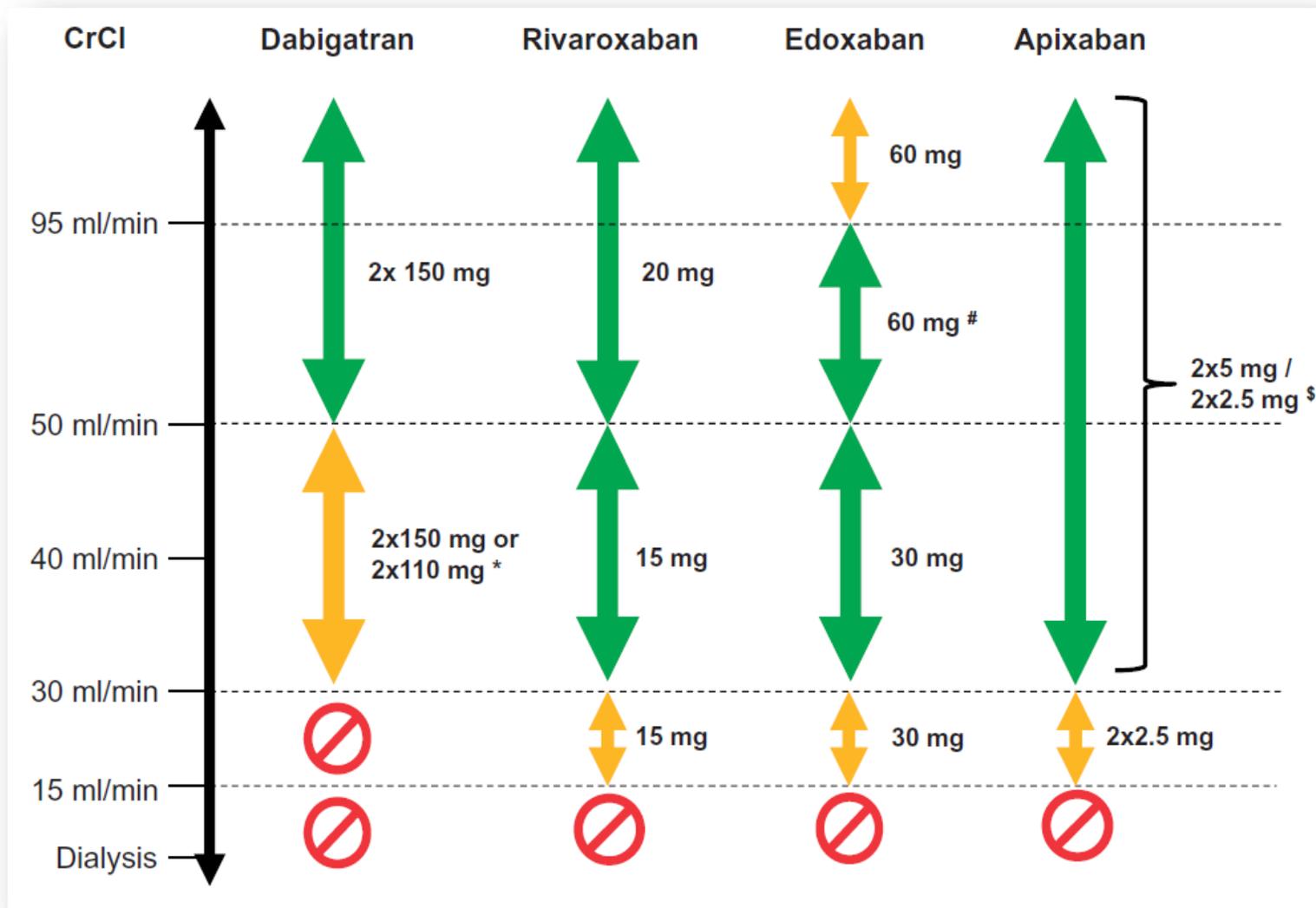
2. Consultar interacciones con TOH

Table 4 Anticipated effects of common anticancer drugs on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants plasma levels

	Via ¹⁴²	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Antimitotic agents					
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Docetaxel, Vincristine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp				

3. Elegir dosis adecuada de ACOD:

Insuficiencia Renal

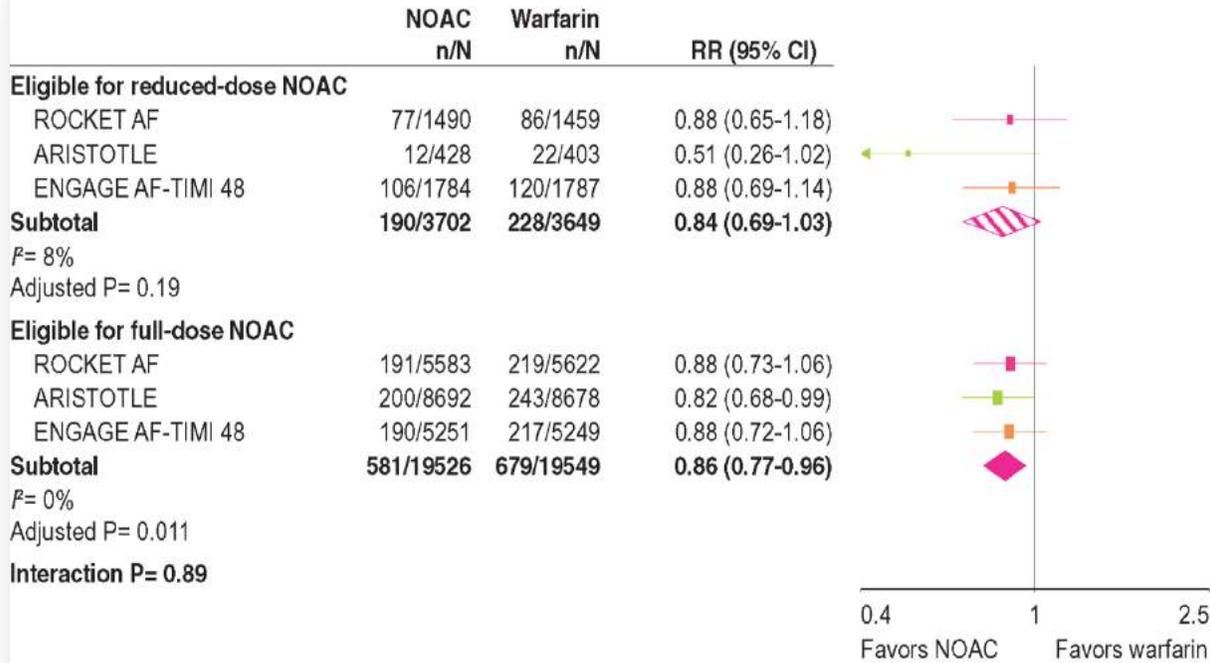


otras situaciones

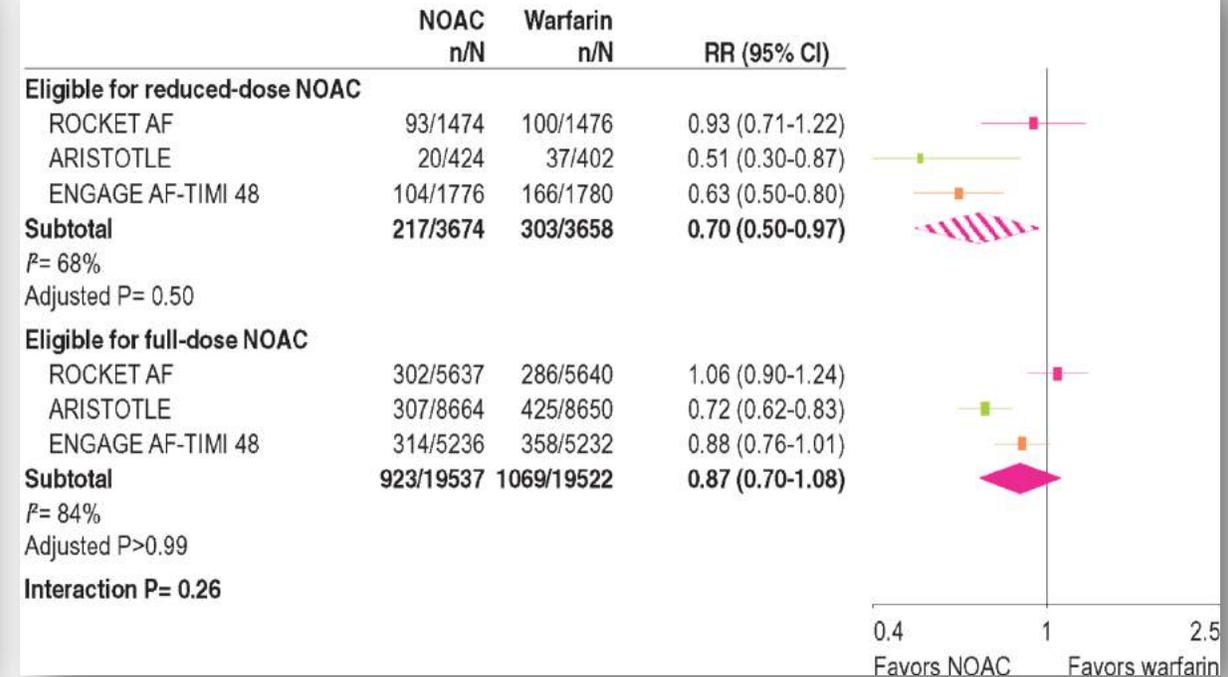
- **Dabigatran** 110 mg/12h en alto riesgo de sangrado
- **Rivaroxaban** 15 mg/d en alto riesgo de sangrado (SCA+ICP)
- **Apixaban** 2.5 mg/12 h si dos:
 - ◆ Edad ≥ 80 años
 - ◆ Peso ≤ 60 Kg
 - ◆ Creatinina ≥ 1.5 mg/dl
- **Edoxaban** 30 mg/d si:
 - ◆ Peso ≤ 60 Kg
 - ◆ Uso concomitante de inhibidor de P-GP

Metanálisis de los estudios randomizados

A Stroke or systemic embolism



B Major bleeding



◆ Utilizar dosis bajas solo si indicadas



4. Utilizar importantes herramientas para manejar bien la ACO

European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801
doi:10.1093/eurheartj/ehw217

ESC CPG POSITION PAPER

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Jose Luis Zamorano* (Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti* (Co-Chairperson) (Belgium), Daniel Rodriguez Muñoz (Spain), Victor Aboyans (France), Riccardo Asteggiano (Italy), Maurizio Galderisi (Italy), Gilbert Habib (France), Daniel J. Lenihan¹ (USA), Gregory Y. H. Lip (UK), Alexander R. Lyon (UK), Teresa Lopez Fernandez (Spain), Dania Mohty (France), Massimo F. Piepoli (Italy), Juan Tamargo (Spain), Adam Torbicki (Poland), and Thomas M. Suter (Switzerland)

European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC

ESC
European Society of Cardiology
European Heart Journal (2018) 00, 1–64
doi:10.1093/eurheartj/ehy136

SPECIAL ARTICLE

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Jan Steffel^{1*}, Peter Verhamme², Tatjana S. Potpara³, Pierre Albaladejo⁴, Matthias Antz⁵, Lien Desteghe⁶, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve², Ronan Collins¹², A. John Camm¹³, and Hein Heidbüchel^{6,14}



Documento de consenso y recomendaciones sobre el manejo de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer activo

Rev Esp Cardiol 2019 in press

Rev Esp Cardiol. 2018;71(7):553–564

Artículo especial

Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU



Algunas conclusiones en p con cáncer activo y FA

- Debemos **anticoagular de acuerdo a las guías**, estimando el riesgo tromboembólico y hemorrágico de forma individual.
- ◆ Los **AVK no son adecuados** y deben restringirse a p con v. mecánicas o EM al menos moderada, intentando mantener estrictamente el TTR en rango.
- ◆ Las **HBPM no son recomendables** y deben prescribirse solo si existe intolerancia oral o seria interacción del TOH con cualquier ACOD.
- ◆ Los **ACOD** presentan a priori ventajas claras, son la primera línea de tratamiento y las evidencias iniciales prometedoras los posicionan como la **opción preferente**.
- ◆ El manejo de los ACOD debe realizarse por **el equipo de cardiotox** de forma rigurosa y con las debidas precauciones de uso y recomendaciones de las guías disponibles.

Muchas gracias

