

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



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

Sr. Editor:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

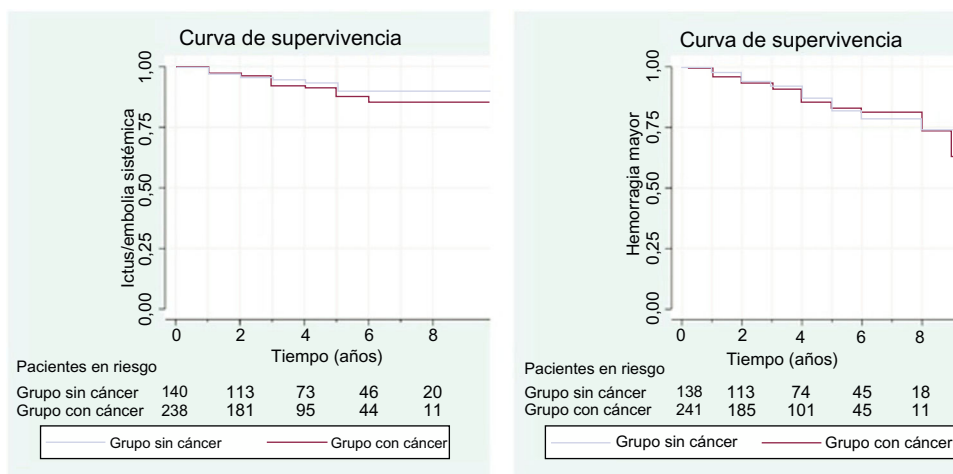


Figura. Curvas de Kaplan-Meier para eventos embólicos y hemorrágicos.

Tabla
Características basales de la muestra

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

CaM: cáncer de mama; FA: fibrilación auricular.
Los valores expresan porcentaje o media ± desviación estándar.

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

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

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

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

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

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

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

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: anapardosanz@gmail.com (A. Pardo Sanz).

On-line el 20 de julio de 2018

FINANCIACIÓN

Beca no condicionada de Abbott.

BIBLIOGRAFÍA

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

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

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2018.06.008>

0300-8932/

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

Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar basada en el estudio genético y familiar



Classification of Pulmonary Arterial Hypertension by Genetic and Familial Testing

Sr. Editor:

La hipertensión pulmonar se define por una presión media en la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una forma caracterizada por una presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (≥ 3 UW) que sin tratamiento conlleva mal pronóstico por insuficiencia del ventrículo derecho¹. Entre sus etiologías, se incluyen la idiopática (HAPI), la hereditaria (HAPH), la inducida por fármacos o toxinas y la relacionada con otras causas como las cardiopatías congénitas (HAPC). Se denomina HAPH cuando se demuestra un patrón familiar o una mutación patogénica; el gen *BMPR2* es el relacionado con más frecuencia, hasta en el 75% de los casos de HAPH y el 25% de los de HAPI¹⁻³. Las mutaciones en este gen también podrían favorecer la aparición de HAP en algunas cardiopatías congénitas⁴.

Se realizó estudio genético y familiar de 8 casos de HAP seguidos en nuestro centro entre 2013 y 2016. Nuestro objetivo es analizar si sus resultados permitirían reclasificar a los pacientes. Se estudió mediante ultrasonografía masiva a los casos índice con un panel de 16 genes relacionados (*ACVRL1*, *BMPR1B*, *BMPR2*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *FOXF1*, *GDF2*, *KCNA5*, *KCNK3*, *NOTCH3*, *RASA1*, *SMAD1*, *SMAD4*, *SMAD9* y *TOPBP1*). Se consideraron patogénicas las variantes que se encontraban en una frecuencia alélica $< 0,01\%$ en bases de datos públicas y que cumplían los criterios de patogenicidad establecidos⁵. Se realizaron árboles familiares y se ofreció cribado clínico y genético a los familiares de primer y segundo grado.

Las características de los pacientes y del estudio genético y familiar se detallan en la [tabla](#). De los 8 casos índice estudiados, el estudio familiar permitió identificar 2 casos de HAPH al encontrarse antecedentes familiares de HAP. El estudio genético encontró variantes patogénicas o probablemente patogénicas relacionadas con HAP en 4 casos: 1 de HAPH, 2 de HAPI y 1 de HAPC (reclasificadas las últimas 3 como HAPH). Solo se detectaron mutaciones en el gen *BMPR2*, todas previamente descritas.

Se realizó el cribado genético de 14 familiares de los pacientes con mutación identificada, cuyo resultado fue 1 mujer portadora afectada y 4 varones portadores sanos ([tabla](#)).

Las mutaciones identificadas fueron: a) caso 1: mujer, 36 años, clasificada como HAPH por haberse identificado a familiares de

segundo grado con HAP; se encontró la mutación *p.Cys34Phe* previamente descrita en otra serie española⁶, lo que confirmaría su cosegregación; b) caso 2: varón, 10 años, con una comunicación interauricular pequeña y HAPC grave desproporcionada para el tamaño del defecto; se detectó la mutación *p.Arg491Trp*, y se interpretó como HAP de doble etiología: cardiopatía congénita incidental y hereditaria; su madre tenía una comunicación interventricular, falleció durante la cirugía correctora y posiblemente estaba afectada de HAP; no se pudo estudiar la rama materna porque no residía en España ([figura](#)); c) caso 3: mujer, 41 años, diagnosticada de HAPI, con una fístula arteriovenosa pulmonar < 1 cm, sin otros hallazgos típicos de telangiectasia hemorrágica hereditaria; el gasto cardiaco se encontraba muy reducido, lo que indicaba que este hallazgo no tenía significación clínica; se detectó la mutación *p.Trp13** en *BMPR2*, y no se encontró ninguna en los genes relacionados con la telangiectasia hemorrágica hereditaria, por lo que se reclasificó como HAPH; su padre no era portador, y no se pudo analizar su presencia en la rama materna ([figura](#)); d) caso 6: mujer, 12 años, con HAPI, en la que se detectó la mutación *p.Asn442Thrfs*32*, y se reclasificó como HAPH ([figura](#)).

Nuestros resultados son congruentes con lo publicado, y reflejan que el gen *BMPR2* es el que se relaciona con HAP más frecuentemente, aunque se ha asociado con su aparición hasta 21 genes². La penetrancia es mayor en mujeres y a menudo con inicio tras el parto debido a factores hormonales (casos 3 y 7) ([tabla](#))¹⁻³. Además, se ha visto que la respuesta vasodilatadora es más frecuente en la HAPI⁶ (casos 5 y 7) ([tabla](#)).

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología indica la realización de estudio genético de los casos de HAPI, HAPH, telangiectasia hemorrágica hereditaria y enfermedad pulmonar venooclusiva^{1,2}. No se considera su uso en la HAPC, aunque evidencia reciente muestra su utilidad en este contexto⁴. En nuestra serie, se incluyó a 2 pacientes con HAPC, y en 1 caso se detectó una mutación patogénica en *BMPR2*, lo que podría indicar su utilidad en este subgrupo, especialmente cuando la HAP es desproporcionada para el grado del defecto o cuando la HAP aparece tras repararlo.

Como conclusión, nuestros resultados muestran que el estudio genético y familiar en la HAP permite identificar las formas hereditarias, clasifica correctamente los diferentes tipos, incluidos los pacientes con HAPC con pequeños defectos. Aporta ventajas no solo en el tratamiento, sino también a la hora de ofrecer consejo genético a las familias, con la posibilidad de evitar la transmisión de la enfermedad a la descendencia, por lo que creemos que se debería considerar en la práctica clínica habitual.