

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2020 sobre el tratamiento antitrombótico para el cardiólogo clínico



Juan Cosín-Sales^{a,*}, Ana Huelmos^b, Carolina Ortiz Cortés^c, Javier Torres^d, Vivencio Barrios^e, Inmaculada Roldán^{f,g}, Teresa López-Fernández^{f,g} y José María Gámez^h

^a Servicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^g Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 16 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Antiagregante

Anticoagulante

Fibrilación auricular

Síndrome coronario crónico

Insuficiencia cardíaca

RESUMEN

Durante los últimos meses han aparecido importantes novedades terapéuticas en el área del tratamiento antitrombótico con gran repercusión para nuestra actividad. En el campo de la anticoagulación de la fibrilación auricular, la aparición de nuevas guías que continúan priorizando el uso de anticoagulantes de acción directa supone una contradicción con las posibilidades que tenemos en nuestra práctica clínica, por las limitaciones que impone el visado de estos fármacos. En el síndrome coronario crónico, el tratamiento antitrombótico doble va a pasar a ser una opción preferencial para un alto porcentaje de enfermos, por lo que será de gran utilidad poder identificarlos. En los pacientes con enfermedad vascular periférica, también el tratamiento antitrombótico doble tendrá un papel muy importante. En la insuficiencia cardíaca, los resultados son contrapuestos y las novedades surgidas ayudarán a elegir al mejor candidato. Una área en continuo crecimiento es la de las prótesis aórticas percutáneas, pero el tratamiento antitrombótico en estos pacientes no está claro y han surgido importantes novedades en los últimos meses. Por último, la anticoagulación en el paciente oncológico sigue siendo un reto en la práctica clínica.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcosinsales@gmail.com (J. Cosín-Sales).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.10.018>

2605-1532/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selection of the best of 2020 on antithrombotic treatment for the clinical cardiologist

A B S T R A C T

Keywords:

Antiplatelets
Anticoagulants
Atrial fibrillation
Chronic coronary syndrome
Heart failure

In recent months, therapeutic novelties have appeared in the area of antithrombotic treatment with important repercussions for our activity. In the field of anticoagulation of atrial fibrillation, the publication of new guidelines that continue prioritizing the use of direct-acting anticoagulants collide with our clinical practice possibilities, due to the limitations imposed by the approval of these drugs. Regarding chronic coronary syndromes, double antithrombotic treatment will become a preferential option for a high percentage of patients; hence it will be very useful to be able to identify them. In patients with peripheral arterial disease, double antithrombotic treatment will also play a very important role. In heart failure, the results are conflicting and the new studies will help us to choose the best candidate. Percutaneous aortic prostheses is an area in continuous growth, but antithrombotic treatment in these patients has not been clarified and important developments have emerged in recent months. Finally, anticoagulation in cancer patients continues to be a challenge in our clinical practice.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Durante el último año han surgido muchas novedades terapéuticas en el área del tratamiento antitrombótico que seguro repercuten en la actividad clínica del cardiólogo. Por ello hemos querido recoger en este artículo aquellas que modificaran el manejo de nuestros pacientes, prestando especial atención al tratamiento antitrombótico en el paciente con fibrilación auricular (FA), síndrome coronario crónico, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca (IC), implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) y la anticoagulación en el paciente oncológico.

Fibrilación auricular

La FA se asocia a un aumento de 5 veces el riesgo de ictus y eventos tromboembólicos y de entre 1,5-2,0 veces el riesgo de mortalidad¹. La anticoagulación oral (ACO) ha demostrado una reducción significativa de los eventos embólicos y de la mortalidad. La nueva guía sobre FA mantiene la indicación de ACO en la FA basada en la evaluación del riesgo tromboembólico mediante la escala CHA₂DS₂VASc¹. El beneficio clínico neto se observa en la gran mayoría de los pacientes, con excepción de aquellos de muy bajo riesgo embólico. El riesgo de ictus sin ACO excede el riesgo de hemorragia, incluso en pacientes de edad avanzada, pacientes con disfunción cognitiva o con frecuentes caídas o fragilidad¹.

En FA, los anticoagulantes orales directos (ACOD) han demostrado en estudios clínicos y de vida real ser superiores al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK), tanto en eficacia como en seguridad. Además, comparados con el tratamiento con AVK, constituyen una estrategia claramente coste-efectiva. Por ello, las principales guías de práctica clínica de las sociedades científicas recomiendan el

uso de ACOD como primera opción con preferencia sobre AVK en FA¹.

Sin embargo, en nuestro país la ACO de inicio en FA no es la correcta según las guías¹ y los ACOD no son la primera línea de tratamiento debido a una restricción al uso de estos fármacos por cuestiones presupuestarias. El Ministerio de Sanidad y Consumo mantiene un informe de posicionamiento terapéutico² que, mediante un visado diferente en cada comunidad autónoma, restringe la financiación de ACOD a situaciones especiales, fundamentalmente el mal control de la anticoagulación con AVK. Esta circunstancia no es infrecuente y más del 50% de los pacientes que toman AVK tienen un control subóptimo³. Las sociedades científicas y los profesionales se han manifestado en contra del informe de posicionamiento terapéutico actual, instando a su modificación para la prescripción de ACOD de acuerdo a las guías⁴.

Por otra parte, el mal control de la ACO con AVK conlleva mal pronóstico con aumento de ictus/embolia sistémica, hemorragia mayor y mortalidad. Un estudio de población española muestra que por cada punto de caída del tiempo en rango terapéutico se aumenta un 2% la mortalidad global⁵. En los casos de mal control del cociente internacional normalizado (INR), el cambio a ACOD, tal como indican las guías, sí está financiado por el informe de posicionamiento terapéutico y se debe realizar siempre.

La situación provocada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) causante de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) ha propiciado un consenso nacional de manejo de la anticoagulación en pacientes afectados por la COVID-19 con y sin FA⁶. Se han tenido en cuenta las interacciones de los fármacos anticoagulantes con medicaciones utilizadas para el tratamiento de esta entidad y es posible su consulta rápida mediante la reciente aplicación InterAapp⁷.

Durante el periodo más crítico de la pandemia, se ha propiciado el uso preferente de ACOD, lo que ha permitido mantener las medidas de aislamiento y ha evitado tanto que los pacientes acudieran a los centros sanitarios a realizarse el INR como una correcta anticoagulación.

Síndrome coronario crónico

El tratamiento antitrombótico del paciente con síndrome coronario crónico ha experimentado un evidente cambio en los últimos años con la prolongación del tratamiento antitrombótico doble a largo plazo, añadiendo al ácido acetilsalicílico (AAS), rivaroxabán 2,5 mg o ticagrelor 60 mg, ambos cada 12 horas.

En los últimos meses se han publicado varios subanálisis del estudio COMPASS que ayudan a comprender mejor sus beneficios. Un subanálisis preespecificado de los pacientes diabéticos⁸ demostró una reducción consistente y similar a los no diabéticos del objetivo principal (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio [IAM], ictus o eventos mayores de miembros inferiores), (*hazard ratio* [HR] = 0,74; $p = 0,002$ frente a HR = 0,77; $p = 0,005$; respectivamente; $P_{\text{interacción}} = 0,77$) y mortalidad total. No se vieron diferencias en las hemorragias entre ambos grupos, por lo que el beneficio neto del rivaroxabán fue particularmente favorable en los diabéticos. Steffel et al.⁹ analizaron el beneficio clínico neto con rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas más AAS en comparación con la monoterapia con AAS. El principal hallazgo fue una menor tasa de eventos adversos en el grupo de rivaroxabán debido principalmente a una reducción de los eventos de «eficacia», mientras que el aumento del riesgo de hemorragias graves fue marcadamente menos frecuente y las hemorragias se concentraban al inicio del tratamiento, con lo que el beneficio clínico neto aumenta con el tiempo de seguimiento. Otro de los análisis publicados propone una calculadora que estima el beneficio vital (años de vida ganados) y riesgo de complicaciones de añadir rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas a AAS en pacientes con enfermedad cardiovascular crónica¹⁰, lo que podría facilitar las decisiones de tratamiento en la práctica clínica.

Se ha publicado un subestudio del ensayo PEGASUS TIMI-54¹¹ sobre la utilidad del ticagrelor, centrado en el antecedente de revascularización con *stent*. De los 21.162 pacientes del ensayo PEGASUS TIMI-54, el 19,8% no tenían *stent* coronario. Los pacientes del grupo placebo sin historia previa de *stent* tenían mayor riesgo absoluto de sufrir eventos cardiovasculares, incluida muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa. Los que recibieron ticagrelor presentaron menos eventos cardiovasculares mayores que los que recibieron placebo, independientemente del antecedente de *stent* (HR = 0,82 para pacientes sin *stent* comparado con HR = 0,85 para pacientes con *stent*; $P_{\text{interacción}} = 0,76$). Los pacientes sin antecedente de *stent* tendían a beneficiarse de una mayor reducción del riesgo absoluto que aquellos con *stent* (2,1 frente a 1%), con número de pacientes que es necesario tratar de 47 y 98, respectivamente. Estos datos destacan los beneficios de la doble antiagregación en prevención de eventos aterotrombóticos espontáneos en pacientes de alto riesgo con infarto previo, aunque no estén revascularizados con *stent*.

Enfermedad arterial periférica

En un primer subestudio del ensayo EUCLID (ticagrelor frente a clopidogrel en pacientes con enfermedad vascular periférica), tras un seguimiento de 30 meses, se estimó que el 5% de estos pacientes sufrían un IAM, asociado a muerte cardiovascular y hospitalización por revascularización urgente de isquemia aguda de miembros inferiores¹².

También se ha publicado recientemente el ensayo VOYAGER PAD¹³ (rivaroxabán 2,5 mg más AAS frente a AAS más placebo en pacientes con enfermedad vascular periférica tratados con revascularización). El grupo de rivaroxabán redujo un 15% el objetivo primario (isquemia aguda de miembros inferiores, amputación, IAM, ictus o muerte cardiovascular), con un aumento de las hemorragias mayores según criterios de la *International Society of Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) aunque sin diferencias en las hemorragias mayores (criterios *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) [TIMI]).

Insuficiencia cardiaca

La IC implica un estado protrombótico y es uno de los parámetros incluidos en la escala CHA₂DS₂-VASc, por lo que los pacientes con FA e IC tienen indicación clase IA de anticoagulación¹⁴.

Otra situación diferente es la del paciente con IC y ritmo sinusal. Hasta hace poco tiempo se desconocía el impacto del tratamiento anticoagulante en este contexto.

Recientemente se han publicado los datos del subgrupo de pacientes con IC del estudio COMPASS¹⁵, en el que se analizó el efecto de los 3 tratamientos en 5.902 pacientes con IC, cardiopatía isquémica y ritmo sinusal. Se excluyó a los pacientes en clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%. El beneficio del tratamiento combinado de rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas más AAS fue similar en términos de reducción relativa del riesgo de eventos cardiovasculares para pacientes con y sin IC. Sin embargo, se observó una mayor reducción absoluta de eventos cardiovasculares y mortalidad en los pacientes con IC que recibieron tratamiento combinado (en IC 2,4% frente a no IC 1%). Se observaron mayores tasas de hemorragia mayor con la combinación de fármacos, aunque raramente hemorragias mortales.

Sin embargo, estos resultados contrastan con los del reciente ensayo COMMANDER-HF¹⁶ que incluyó exclusivamente a pacientes con IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y hospitalización previa por descompensación, aleatorizados a recibir placebo o 2,5 mg de rivaroxabán cada 12 horas asociado al tratamiento antitrombótico estándar. Se excluyó a los pacientes con FA y anticoagulados. El ensayo fue neutro para el combinado primario de mortalidad por cualquier causa, infarto e ictus, pero un análisis *post hoc* posterior¹⁷ sugirió una reducción de eventos (muerte súbita, IAM e ictus).

La reducción del ictus fue significativa y similar en ambos ensayos, COMPASS (42%) y COMMANDER-HF (34%). En conjunto y desde un punto de vista práctico, la interpretación global de los resultados de ambos trabajos puede orientar a

que en el contexto de IC y ritmo sinusal, los pacientes que se benefician de asociar rivaroxabán son aquellos con síntomas leves, congestión controlada y fracción de eyección del ventrículo izquierdo no gravemente reducida, posiblemente porque en los pacientes con IC más avanzada, síntomas más graves o mayor disfunción ventricular, el principal determinante del pronóstico sea la propia progresión de la enfermedad más que los eventos isquémicos o embólicos. Por tanto, la gravedad de la enfermedad se debería considerar en la elección del tratamiento.

Prótesis aórtica percutánea

En la actualidad parece haber un acuerdo casi unánime en el que los pacientes tratados con TAVI, y que no necesitan ACO por otro motivo, no se benefician de la ACO. Ya en un metanálisis publicado en *Revista Española de Cardiología* en abril de 2018¹⁸ donde se incluyeron 9 estudios, se aportaba evidencia que respaldaba las recomendaciones actuales de uso del tratamiento antiagregante plaquetario doble como estrategia antitrombótica preferida para los pacientes tratados con TAVI. Es más, el uso de AAS y anticoagulación no aportó ningún beneficio significativo, mientras que el tratamiento antiagregante plaquetario doble produjo una reducción significativa de la mortalidad y aportó un ligero beneficio en cuanto al ictus, sin que aumentaran las hemorragias mayores en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario único. En contra de estos resultados, el estudio POPular TAVI, en su rama de pacientes que no tomaban anticoagulación oral, mostró que el AAS solo en comparación con el AAS más clopidogrel reducía significativamente las tasas de hemorragia y no aumentaba los eventos tromboembólicos¹⁹, lo cual desafía las recomendaciones actuales de las guías.

Un estudio controvertido a este respecto es el FRANCE TAVI²⁰, el cual es un registro prospectivo, multicéntrico de toda Francia que tuvo como objetivo identificar los predictores independientes de mortalidad y los de disfunción valvular precoz. Entre los factores que se asociaban a prolongar la vida útil de las válvulas era significativa la anticoagulación, mientras que la antiagregación no ejercía beneficio.

Recientes estudios se han centrado en los pacientes que por una u otra razón precisan anticoagulación (FA mayormente). Así, en el trabajo de Nijenhuis et al. (estudio POPular TAVI)²¹ se incluyó a pacientes a los que se realizó TAVI y además tenían indicación previa y apropiada de anticoagulación. Se aleatorizaron 1:1 a no recibir clopidogrel (solo la anticoagulación) o a recibir clopidogrel y anticoagulación por un periodo de 3 meses. Se concluyó que la incidencia de hemorragia mayor en un periodo de un mes a un año fue más baja con la anticoagulación oral sola que con anticoagulación oral más clopidogrel.

El punto álgido en la actualidad está en la comparación entre la warfarina y los ACOD en dicho grupo de pacientes con TAVI y con indicación de anticoagulación. Se ha publicado el registro ATLAS²², un registro multicéntrico donde se dividió a los pacientes en 2 grupos dependiendo del régimen de anticoagulación elegido: warfarina o ACOD. Se comparó la supervivencia a los 30 días y la mortalidad por cualquier causa a 1 y 2 años entre ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni en seguridad ni en eficacia. El estudio

apoya el uso de ACOD tras TAVI en pacientes con indicaciones concomitantes para anticoagulación²².

El estudio ATLANTIS²³, en curso, compara apixabán con tratamiento antiplaquetario en pacientes tratados con TAVI sin indicación de anticoagulantes orales y apixabán con AVK en aquellos que reciben anticoagulantes orales. El estudio ENVISAGE-TAVI²⁴ comparará el edoxabán con la warfarina en pacientes con FA u otras indicaciones de anticoagulación a largo plazo.

Afortunadamente, hay múltiples ensayos clínicos aleatorizados en marcha, que arrojarán luz sobre cuál es el mejor tratamiento anticoagulante/antiagregante tras TAVI.

Pacientes oncológicos

Los ACOD han revolucionado el tratamiento de pacientes con cáncer activo. En 2019, tras la publicación de los estudios HOKUSAI-VTE²⁵ y SELECT-D²⁶, la guía europea sobre embolia pulmonar incluye recomendaciones específicas²⁷. Su uso se refuerza en las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)²⁸, que incluyen el edoxabán y el rivaroxabán como alternativa a heparina en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer activo. Se establece una excepción para su uso en tumores gastrointestinales y genitourinarios no intervenidos por el mayor riesgo hemorrágico. La reciente publicación del estudio Caravaggio²⁹ favorecería también el uso del apixabán como alternativa a la dalteparina en cáncer activo.

En FA, persiste la tendencia a infrautilizar las pautas óptimas de anticoagulación³⁰. El Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología de la Sociedad Española de Cardiología ha publicado recientemente un documento de consenso que recomienda el uso de ACOD en la prevención de eventos embólicos en FA no valvular en pacientes con cáncer activo, sin contraindicación para anticoagulación y sin interacciones farmacológicas significativas³¹. Un metanálisis reciente confirma la seguridad y eficacia de los ACOD en cáncer activo³², pero varias publicaciones establecen diferencias en el riesgo de eventos según edad y tipo de tumor³³, por lo que es imprescindible desarrollar escalas y puntuaciones de riesgo específicos para el cáncer activo.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico. UT.ACOD/V5/21112016; 2016 [consultado 17 Oct 2020]. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.

3. Anguita M, Bertomeu V, Cequier A. Estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761-768.
4. Roldán I, Marín F. En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:551-553.
5. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Reduced time in therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocoumarol. *Clin Ther.* 2018;40:114-122.
6. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:749-757.
7. InterAApp [consultado 17 Oct 2020]. Disponible en <https://secardiologia.es/publicaciones/apps/11508-interaapp>.
8. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141:1841-1854.
9. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS Trial: Net clinical benefit of low-dose rivaroxaban plus aspirin as compared with aspirin in patients with chronic vascular disease. *Circulation.* 2020;142:40-48.
10. De Vries TI, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J.* 2019;40:3771-3778.
11. Furtado RHM, Nicolau JC, Magnani G, et al. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2020;41:1625-1632.
12. Olivier CB, Mulder H, Hiatt WR, et al. Incidence characteristics, and outcomes of myocardial infarction in patients with peripheral artery disease: insights from the EUCLID Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4:7-15.
13. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382:1994-2004.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
15. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease: the COMPASS Trial. *Circulation.* 2019;140:529-537.
16. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2018;379:1332-1342.
17. Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, et al. Association of rivaroxaban with thromboembolic events in patients with heart failure, coronary disease, and sinus rhythm: a post hoc analysis of the COMMANDER HF trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4:515-523.
18. Verdoia M, Barbieri L, Nardin M, Suryapranata H, De Luca G. Dual versus single antiplatelet regimen with or without anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: indirect comparison and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:257-266.
19. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2017815>.
20. Overtchouk P, Guedeney P, Rouanet S, et al. Long-Term mortality and early valve dysfunction according to anticoagulation use: The FRANCE TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:13-21.
21. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med.* 2020;382:1696-1707.
22. Kalogeris K, Jabbour RJ, Ruparel N, et al. Comparison of warfarin versus DOACs in patients with concomitant indication for oral anticoagulation undergoing TAVI; results from the ATLAS registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:82-89.
23. Collet J-P, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J.* 2018;200:44-50.
24. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Valgimigli M, et al. Edoxaban versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation-rationale and design of the ENVISAGE-TAVI AF trial. *Am Heart J.* 2018;205:63-69.
25. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615-624.
26. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36:2017-2023.
27. Working Group of the SEC for the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism. Comments on the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:452-456.
28. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38:496-520.
29. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al., Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:1599-1607.
30. Atterman A, Asplund K, Friberg L, et al. Use of oral anticoagulants after ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation and cancer. *J Intern Med.* 2020;288:457-468.
31. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:749-759.
32. Casula M, Fortuni F, Fabris F, et al. Direct oral Xa inhibitors versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med.* 2020;21:570-576.
33. Pastori D, Menichelli D, Bucci T, et al. Cancer-specific ischemic complications in elderly patients with atrial fibrillation: Data from the prospective ATHERO-AF study. *Int J Cancer.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33179>.