



**BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN  
AURICULAR**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Autor: ELISA FRANCO CISNEROS**

**Tutor: Dr. D. AURELIO QUESADA DORADOR**

**Co-Director: DR. D. FRANCISCO JAVIER QUESADA OCETE**

**Valencia, 9 de mayo de 2022**



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

## Índice:

<b>I. <u>Abreviaturas</u></b> .....	<b>1</b>
<b>II. <u>Resumen</u></b> .....	<b>3</b>
2.1 Resumen	
2.2 Abstract	
<b>III. <u>Introducción</u></b> .....	<b>5</b>
3.1 Epidemiología	
3.1.1 Epidemiología de la FA	
3.1.2 Clasificación de la FA	
3.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de la FA	
3.2 Fisiopatología de la FA	
3.2.1 Mecanismos de aparición de la FA	
3.2.2 Consecuencias fisiopatológicas de la FA	
3.3 Clínica y complicaciones relacionadas con la FA	
3.3.1 Sintomatología	
3.3.2 Complicaciones	
3.4 Diagnóstico	
3.4.1 Criterios diagnósticos	
3.4.2 Actuación primer episodio FA	
3.5 Tratamiento	
3.5.1 Control del ritmo	
3.5.2 Control de la frecuencia	
3.5.3 Tratamiento anticoagulante	
3.5.4 “Upstream” tratamientos	
3.6 Inflamación en la FA	
3.6.1 Inflamación sistémica	
3.6.2 Inflamación local	
3.6.3 Marcadores inflamatorios	
3.6.4 Enfermedades y tratamientos antiinflamatorios en FA	

<b>IV.</b>	<b><u>Justificación, Hipótesis y Objetivos</u></b> .....	<b>31</b>
	4.1 Justificación	
	4.2 Hipótesis	
	4.3 Objetivos	
	4.3.1 Primario	
	4.3.2 Secundarios	
<b>V.</b>	<b><u>Material y métodos</u></b> .....	<b>32</b>
	5.1 Diseño del estudio	
	5.2 Población del estudio	
	5.3 Periodo y grupos del estudio	
	5.4 Criterios de inclusión y exclusión	
	5.4.1 Criterios de inclusión	
	5.4.2 Criterios de exclusión	
	5.5 Diagrama de flujo muestral y grupos de estudio	
	5.6 Variables	
	5.6.1 Variables demográficas	
	5.6.2 Variables clínicas	
	5.6.3 Parámetros analíticos	
	5.7 Análisis estadístico	
	5.8 Aprobación del estudio	
<b>VI.</b>	<b><u>Resultados</u></b> .....	<b>38</b>
	6.1 Características basales del total de la muestra	
	6.2 Características basales según grupo con FA o sin ella	
	6.3 Parámetros analíticos convencionales según grupo con FA o sin ella	
	6.4 Parámetros analíticos inflamatorios según grupo con FA o sin ella	
	6.5 Análisis multivariado: regresión logística y análisis de correspondencia múltiple	

<b>VII. <u>Discusión</u></b> .....	<b>50</b>
7.1. Características basales de la muestra y parámetros no inflamatorios	
7.2 Variables analíticas inflamatorias	
7.2.1 Diferencias de los niveles de leucocitos en relación con la fibrilación auricular	
7.2.2 Diferencias de los niveles de LDH en relación con la fibrilación auricular	
7.2.3 Diferencias de los niveles de NT-proBNP en relación con la fibrilación auricular	
7.2.4 Diferencias de los niveles de PCR en relación con la fibrilación auricular	
7.3 Limitaciones	
7.4 Perspectivas futuras. Otros marcadores de inflamación y FA	
<b>VIII. <u>Conclusiones</u></b> .....	<b>60</b>
<b>IX. <u>Bibliografía</u></b> .....	<b>61</b>
<b>X. <u>Anexos</u></b> .....	<b>67</b>
10.1 Valores de normalidad de los parámetros analíticos	
10.2 Informe del Comité Ético de Investigación Clínica	

## I. Abreviaturas

- ACO: Anticoagulantes orales
- AIT/ICTUS: Accidente isquémico transitorio
- AR: Artritis reumatoide
- ARA II: Bloqueadores del receptor de angiotensina II
- Ag125: Antígeno carbohidrato 125
- Ca<sup>2+</sup>: Calcio
- DM: Diabetes mellitus
- EAC: Enfermedad arterial coronaria
- ECG: Electrocardiograma
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERC: Enfermedad renal crónica
- FA: Fibrilación auricular
- GGT: Gama-glutamyltransferasa
- GOT: Glutámico oxalacético transaminasa
- GPT: Glutámico pirúvica transaminasa
- Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada
- hs-cTnT: Troponina T cardíaca de alta sensibilidad
- HTA: Hipertensión arterial
- IC: Insuficiencia cardíaca
- IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- iL-1: Interleucina 1
- iL-2: Interleucina 2
- iL-6: Interleucina 6
- IMC: Índice de masa corporal
- INR: Índice internacional normalizado
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LDL: Lipoproteína de baja densidad



- LES: Lupus eritematoso sistémico
- MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1
- MDA: Malondialdehído
- MPO: Mieloperoxidasa
- NF-kB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- NT: Nitrotirosina
- NT-proBNP: Péptido natriurético cerebral tipo B
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- PCR: Proteína C reactiva
- ROS: Especies reactantes de oxígeno
- sICAM-1: Molécula de adhesión celular soluble 1
- SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona
- sVCAM-1: Molécula de adhesión vascular soluble 1
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TGF $\beta$ 1: Factor de crecimiento transformante beta 1
- TLR-2: Receptores tipo toll 2
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral
- TSH: Hormona estimulante de la tiroides
- VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

## II. Resumen

### 2.1 Resumen

**Hipótesis:** La inflamación parece jugar un papel relevante en los pacientes con fibrilación auricular (FA) que puede ser detectado por la elevación de biomarcadores.

**Objetivos:** Comparar si algún o algunos de los biomarcadores inflamatorios habituales presentan mayores niveles en los pacientes con FA respecto a los controles.

**Material y métodos:** Estudiamos 35 pacientes (27 pacientes con FA y 8 controles con taquicardias de sustrato microscópico) a los que se extrajo una muestra de sangre inmediatamente antes de la ablación analizando los niveles de leucocitos y fórmula, proteína C reactiva (PCR), lactatodeshidrogenasa (LDH), NT-proBNP y antígeno carbohidrato 125 (Ag125).

**Resultados:** Ambos grupos poseían características basales similares, excepto los niveles de urea, creatinina y colesterol, a pesar de esto, las diferencias obtenidas en estos marcadores no fueron clínicamente relevantes. En el análisis univariado y multivariado no se detectaron diferencias de parámetros inflamatorios estadísticamente significativas, estando los niveles de leucocitos, fórmula y Ag125 de ambos grupos dentro de los rangos de la normalidad, incluso alguno como la LDH o PCR fueron superiores en el grupo control. Se mostró una tendencia de los niveles de NT-proBNP mayor en los pacientes con FA. ( $370,50 \pm 508,40$  pg/mL vs  $113,50 \pm 240,55$  pg/mL;  $p=0,216$ )

**Conclusiones:** Los parámetros inflamatorios empleados en la práctica clínica habitual, salvo el NT-proBNP, no permiten detectar el efecto de la inflamación en la FA, por lo que se hace necesaria la búsqueda de nuevos marcadores inflamatorios más sensibles y específicos que nos permitan comprender esta relación.

**Palabras Clave:** inflamación, fibrilación auricular, NT-proBNP.



## **2.2 Abstract**

**Hypothesis:** Inflammation seems to play a relevant role in patients with atrial fibrillation (AF), which can be detected by elevated biomarkers.

**Objectives:** To compare whether one or more of the usual inflammatory biomarkers present higher levels in patients with AF compared to controls.

**Material and methods:** We studied 35 patients (27 patients with AF and 8 controls with microscopic substrate tachycardias) from whom a blood sample was drawn immediately before ablation, analyzing the levels of leukocytes and formula, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), NT-proBNP and carbohydrate antigen 125 (Ag125).

**Results:** Both groups had similar baseline characteristics, except for urea, creatinine, and cholesterol levels. Despite this, the differences obtained in these markers were not clinically relevant. In the univariate and multivariate analysis, no statistically significant differences in inflammatory parameters were detected, with the levels of leukocytes, formula and Ag125 in both groups within normal ranges, including some such as LDH or CRP were higher in the control group. A trend of higher NT-proBNP levels was shown in patients with AF. (370.50±508.40 pg/mL vs. 113.50±240.55 pg/mL; p=0.216)

**Conclusions:** The inflammatory parameters used in routine clinical practice, except for NT-proBNP, do not allow the effect of inflammation in AF to be detected, so it is necessary to search for new, more sensitive and specific inflammatory markers that allow us to understand this relationship.

**Keywords:** inflammation, atrial fibrillation, NT-proBNP.

### III. Introducción

#### 3.1 Epidemiología

##### 3.1.1 Epidemiología de la FA

La fibrilación auricular (FA) se trata de la arritmia más común dentro de las alteraciones sostenidas del ritmo cardiaco. Se relaciona con una elevada morbimortalidad, especialmente como causa de eventos cardioembólicos, insuficiencia cardiaca y deterioro cognitivo y de la calidad de vida. Como consecuencia de esto, se produce una elevada carga a nivel sanitario ya que muchos de estos pacientes requerirán amplios cuidados médicos<sup>1</sup>

Actualmente, 43.6 millones de personas se encuentran afectadas por esta patología, además, se prevé, que la incidencia de FA se duplique en los próximos 20 años, con expectativas de 120 a 215 000 nuevos casos por año para 2030 en Europa y que afectará a un total de 18 millones de personas en Europa en el año 2060. <sup>2</sup>

En cuanto a la población española, según el estudio OFRECE, la prevalencia era elevada, alrededor del 4,4%, siendo la misma prevalencia en hombres y mujeres. Esta se aumentó progresivamente a partir de los 60 años, si se tiene en cuenta a partir de los 80 años la prevalencia ascendió a un 17,7%. Además se estimó que el número de personas afectadas por fibrilación auricular podrían ser más de 1 millón, de los que estarían diagnosticados 910.000. <sup>3</sup>

El aumento de la prevalencia de la FA se debe tanto a una mejor detección de la FA asintomática, como al aumento de la población de mayor edad y de los paciente con factores predisponentes de esta. Entre los que podemos encontrar además de la edad, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria (EAC), valvulopatía, obesidad, diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC).<sup>4</sup> Si tenemos en cuenta los diferentes tipos de FA, la más prevalente en España es la permanente (66%), seguida de la paroxística (23%) y finalmente la persistente (11%). <sup>3</sup>

### 3.1.2 Clasificación de la FA

Existen diferentes formas de clasificar la FA, la más aceptada es la que la clasifica en 5 tipos, teniendo en cuenta la presentación, la duración y la resolución espontánea de los episodios. La FA de primer diagnóstico, indistintamente de la duración de esta o la presencia y gravedad de los síntomas relacionados.

La FA paroxística, que es la cual se ha revertido espontáneamente o con una intervención pero en un intervalo menor a siete días

La FA persistente, que es la que se ha mantenido más de siete días, incluidos los episodios que han finalizado con una intervención después de más de siete días.

La FA persistente de larga duración, la que dura más de un año hasta que se decide una estrategia para su control

Por último la FA permanente, la que es aceptada por el médico y el paciente y no se instauran nuevas medidas para reestablecer el ritmo. <sup>5</sup>

### 3.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de la FA

Muchas enfermedades cardiovasculares y afecciones concomitantes aumentan el riesgo de desarrollar FA. Estos factores de riesgo podemos agruparlos en modificables y no modificables. Dentro de los no modificables, uno de lo más importante de todos es la edad, a mayor edad mayor riesgo de desarrollar una FA. Cabe mencionar que además de la FA, otras enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión arterial (HTA) o valvulopatías también son más prevalentes a mayor edad. Estas añaden al propio riesgo que conlleva la edad, una mayor probabilidad de desarrollar una FA.<sup>6</sup> Otro factor no modificable es el género, las mujeres presentan una menor incidencia y prevalencia ajustadas por edad, sin embargo, el riesgo de muerte en mujeres con FA es mayor que el de los varones. Además las mujeres que tienen FA presentan más síntomas que los varones. Por último, otro factor de riesgo no modificable es la carga genética. Una FA, sobre todo de inicio precoz, tiene un elevado componente hereditario, hasta un tercio de los pacientes con FA presentan alteraciones genéticas. Tal y como menciona la Sociedad Europea de Cardiología en la guía del año 2020, las variantes más importantes se encuentran próximas

al gen del factor de transcripción 2 homeodominio (pitx2) en el cromosoma 4q25, estas aumentan siete veces el riesgo de FA.<sup>4</sup>

Por otro lado, podemos encontrar numerosos factores de riesgo modificables para el desarrollo de la FA, entre los cuales se han de destacar los siguientes:

En primer lugar, la hipertensión, que es el mayor factor de riesgo atribuible a la FA, ya que esta aumenta el riesgo hasta el doble, No solo considerándose en los valores de hipertensión sino también los de prehipertensión con una sistólica entre 130-139mmHg. Unas cifras elevadas de tensión de manera mantenida dan lugar a un remodelado estructural y eléctrico produciendo hipertrofia ventricular, fibrosis intersticial, inflamación y alteraciones de la conducción que dan lugar a la formación y perpetuación de la FA. Es por ello, que el empleo de fármacos que disminuyan este remodelado tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS)/Antagonistas del receptores de angiotensina II (ARAI) podrían reducir el riesgo relativo de la FA casi en un tercio<sup>7</sup>.

La DM también es un factor de riesgo de la FA, y podemos encontrar la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, el remodelado de conexinas y las fluctuaciones glucémicas, así como el remodelado autónomo, eléctrico, electromecánico y estructural, entre los mecanismos fisiopatológicos mejor establecidos para la FA inducida por la diabetes<sup>8</sup>.

Como ya se ha mencionado anteriormente, existen numerosas cardiopatías que incrementan notablemente el riesgo de FA. De ellas, la más destacable es la IC. Los cambios en la IC estructurales y neurohormonales hacen que sea mucho más posible el desarrollo y la progresión de la FA, además esta también se puede considerar un factor de riesgo para el desarrollo de IC. Como consecuencia, los pacientes que poseen ambas patologías simultáneamente poseen un pronostico peor.<sup>9</sup>

Además, las enfermedades valvulares, sobre todo las que afectan a las válvulas aurículo-ventriculares, son cardiopatías relacionadas con la FA, en alrededor de un 30% de las FA encontramos alguna relación con estas.<sup>4</sup> La obesidad también se encuentra implicada como factor de riesgo, este riesgo aumenta progresivamente según aumenta el índice de masa

corporal (IMC), produciendo una mayor disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e infiltración grasa auricular, aunque el mecanismo arritmogénico aún no se conoce con exactitud.

La disfunción autonómica, hipoxia, hipercapnia e inflamación que suceden en enfermedades del aparato respiratorio aumentan el riesgo de FA. La apnea obstructiva del sueño puede inducir el desarrollo de la FA al generar cambios en la presión intratorácica y al aumentar la activación vagal, que a su vez pueden producir una reducción de la duración del potencial de acción de la aurícula y con ello provocar la arritmia.<sup>2</sup>

Por último, mencionar al alcohol, la enfermedad renal crónica y al tabaquismo como otros factores de riesgo destacables. La FA está presente en el 15-20% de los pacientes con ERC y según el Framingham Heart Study, la ingesta elevada de alcohol refiriéndose a más de tres bebidas por día, se asocia considerablemente con un mayor riesgo de FA incidente. En cuanto al tabaco, además de aumentar el riesgo de FA, aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes que ya presentan FA al ser un factor procoagulante.<sup>8</sup>

## **3.2 Fisiopatología de la FA**

### **3.2.1 Mecanismos de aparición de la FA**

La fibrilación auricular es una taquiarritmia supraventricular, caracterizada por una actividad auricular desorganizada, sin ondas P en el electrocardiograma (ECG), las cuales son sustituidas por ondas de morfología, intervalos y amplitud variables (ondas f). La FA empieza generalmente con episodios paroxísticos de esta, que aumentan en frecuencia y duración progresando a formas de FA persistentes.

Los mecanismos de aparición de la FA aún no se han establecido con exactitud, aunque se sabe que aparece a consecuencia de una transmisión anormal y desorganizada del impulso eléctrico originado en la aurícula derecha en un paciente que presenta un sustrato arritmogénico previo. Por lo que para que esto suceda y se mantenga, se necesita el

desencadenante de la arritmia y una aurícula alterada para que se mantenga.<sup>10</sup> Tanto para este inicio como mantenimiento se plantean tres posibles mecanismos responsables.

En primer lugar, la génesis de la FA que se ha demostrado en la mayoría de los pacientes con formas paroxísticas se relaciona con la formación de focos ectópicos focales o microreentradas los cuales se originan en los miocitos del antro y desembocadura de las venas pulmonares. En los pacientes con FA paroxística, la ablación de estos puede interrumpir la arritmia, por lo que se demuestra su papel en su formación de. Esto se produce ya que los miocitos de las venas pulmonares tienen propiedades eléctricas y estructurales distintivas, promoviendo la reentrada y la actividad ectópica con la consiguiente formación de la FA. Se han identificado células marcapasos, células de transición y de Purkinje en esta localización, las que producirían estas propiedades características y necesarias para que se produzca la arritmia. Esta se produce por una manipulación anormal del calcio. La hiperfosforilación de proteínas y enzimas reguladoras, contribuyen a esta sobrecarga de calcio del retículo sarcoplásmico y a la inestabilidad de la membrana. Como consecuencia de esto, se produce una salida de calcio del retículo sarcoplásmico. Se activa una corriente de entrada de  $\text{Na}^+$  a través de intercambiador  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  que produce, la despolarización espontánea facilitada por la menor duración del potencial de acción y la presencia de potenciales de membrana menores en reposo. Por el contrario, se produce un aumento de las corrientes de salida de potasio que, altera el potencial de reposo y la activación de la fase 3, lo que conduce a una reducción de la refractariedad auricular y formación de la FA.<sup>11</sup>

Otro mecanismo descrito en la formación de la arritmia, es como una reentrada en la aurícula izquierda con sustrato vulnerable. En una aurícula con anomalías estructurales o electrofisiológicas que posee cambios fibróticos y depósitos de colágeno en la matriz intersticial, se da lugar una alteración de la conducción normal con la aparición de una reentrada. Además junto a la posterior perpetuación y estabilización de esa reentrada, queda instaurada la arritmia. Como posibles mecanismos originarios de esa reentrada se mencionan los rotores reentrantes, múltiples ondas independientes y una disociación eléctrica de las capas epicárdica y endocárdica.

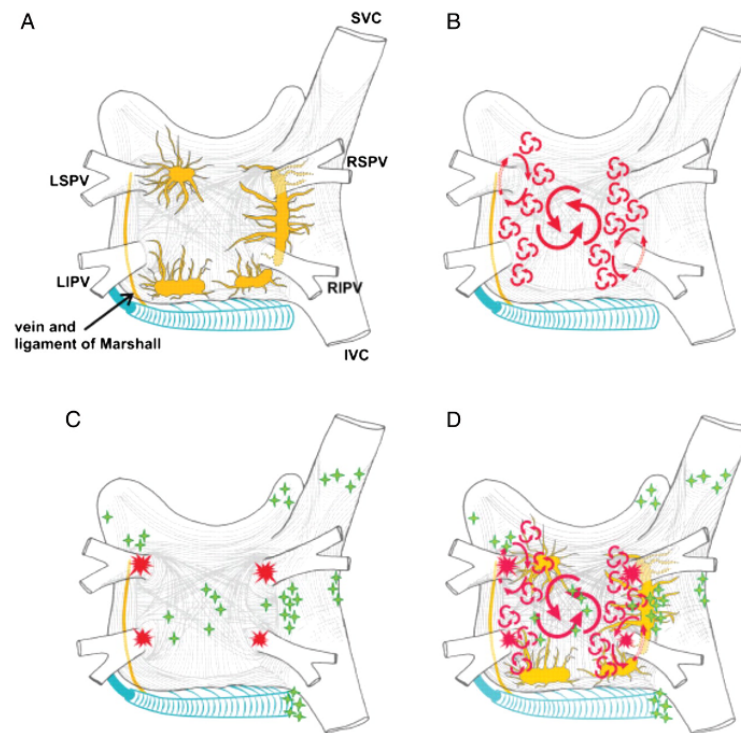


Figura 1: Estructura y Mecanismos de la Fibrilación Auricular. En la Figura 1A se muestra un dibujo esquemático de las aurículas izquierda y derecha vistas desde la parte posterior. Se puede apreciar la extensión de las fibras musculares sobre las VP. En amarillo se muestran los cinco principales plexos ganglionares (GP) autonómicos de la aurícula izquierda y axones (GP superior izquierdo, GP inferior izquierdo, GP anterior derecho, GP inferior derecho y Ligamento de Marshall). En azul se muestra el seno coronario que está envuelto por fibras musculares que tienen conexiones con las aurículas. También se muestra en azul la vena y el ligamento de Marshall que se extiende desde el seno coronario hasta la región entre la VP superior izquierda y el apéndice auricular izquierdo. La figura 1b muestra las pequeñas y grandes ondas reentrantes que desempeñan un papel en el inicio y el mantenimiento de la FA. En la Figura 1c, se muestran las ubicaciones comunes de PV (rojo) y también los sitios comunes de origen de los desencadenantes que no son PV (mostrado en verde). En la Figura 1d, se muestra una combinación de los mecanismos anatómicos y arrítmicos de la FA.<sup>12</sup>

Finalmente cabe mencionar al sistema nervioso autónomo como sustrato de la FA. La inervación de las aurículas viene dada tanto por el sistema parasimpático como el simpático, los ganglios extrínsecos, plexos ganglionares neurales de los ganglios intrínsecos, y mecanorreceptores, barorreceptores y quimiorreceptores dentro del corazón y de los grandes vasos. Se ha visto que tasas rápidas de FA conducen a un aumento heterogéneo de la inervación simpática auricular. Por otro lado, se ha observado que el aumento del tono parasimpático produce una mayor dilatación auricular y fibrosis, contribuyendo a la génesis de la FA. También, el aumento de la activación vagal contribuye al acortamiento de la refractariedad auricular y con ello a la formación de la FA.<sup>14</sup>

### 3.2.2 Consecuencias fisiopatológicas de la FA

Ya hemos mencionado que la FA empieza con episodios paroxísticos, que aumentan en frecuencia y duración progresando a formas de FA persistentes. Esto es debido a que la taquicardia mantenida induce remodelados eléctricos, estructurales y autonómicos que permiten su mantenimiento.

En cuanto al remodelado eléctrico que se produce en los miocardiocitos auriculares, se observan diferentes cambios que promueven el mantenimiento y perpetuación de la FA. Se observa, una disminución de la duración del potencial de acción y del periodo refractario. Este acortamiento del potencial de acción se debe a las alteraciones mencionadas anteriormente en la conductancia del sodio, calcio y potasio. El acortamiento del potencial de acción y del periodo refractario se caracterizan por no suceder de manera uniforme. Con ello se genera que un mayor número de frentes de ondas de excitación sucedan de manera simultánea en la aurícula, haciendo más difícil la reversión a ritmo sinusal y aumentando las recurrencias de FA después de esta. Para acabar, también se produce una disminución de la velocidad de conducción intraauricular y la perpetuación de la arritmia. Todos los cambios mencionados promueven el automatismo y con ello el mantenimiento de la arritmia además de dificultar la reversión a ritmo sinusal.<sup>15</sup>

La remodelación estructural auricular es el cambio más llamativo que se produce en la FA. Esta produce dilatación e hipertrofia de los miocitos, fibrosis, alteraciones mitocondriales y



fragmentación del retículo sarcoplásmico. Sin embargo, estos cambios no son solo producidos por la propia FA si no que patologías subyacentes tales como la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, alteraciones de las válvulas cardíacas y edad avanzada, las cuales están presentes en numerosos pacientes diagnosticados de FA también las producen. Por lo cual estas, ya mencionadas anteriormente factores de riesgo para la FA, también participan en la perpetuación una vez se ha generado. Se han demostrado numerosas vías de señalización implicadas en este proceso de remodelación estructural, destacando citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, factor de crecimiento del tejido conectivo, sistema renina-angiotensina-aldosterona, proteasas y fosfatasa dependientes del calcio y proteínas reguladoras de la matriz extracelular.<sup>14</sup>

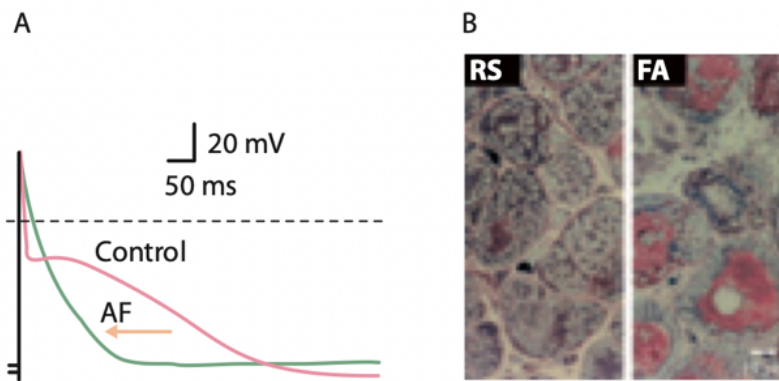


Figura 2: Remodelado eléctrico y estructural de la aurícula en pacientes con fibrilación auricular La fibrilación auricular A) Acorta la duración del potencial de acción de las células auriculares (remodelado eléctrico) y B) produce cambios en la estructura de la aurícula (remodelado estructural). Comparadas con las aurículas normales (ritmo sinusal, RS), las aurículas de animales con FA presentan una reducción de las fibras contráctiles (azul) y un aumento del glucógeno (rojo).<sup>13</sup>

### 3.3 Clínica y complicaciones relacionadas con la

#### 3.3.1 Sintomatología

La FA tiene un espectro sintomatológico muy amplio. En numerosas ocasiones, la presentación de la sintomatología viene determinada por la respuesta ventricular que presenta el paciente. Aquellos que presentan una respuesta ventricular rápida, suelen

presentar más síntomas. Además la FA asociada a una respuesta ventricular rápida puede descompensar una cardiopatía orgánica estable, agravar o desencadenar una angina de pecho o una insuficiencia cardíaca y producir una miocardiopatía inducida por la taquicardia.<sup>13</sup>

Por un lado, podemos encontrar que el paciente presente síntomas tales como palpitaciones, disnea, intolerancia al ejercicio, dolor torácico, síncope y malestar general. La mayoría de las veces esta es la forma típica de presentación de las FA paroxísticas, tendiendo a disminuir los síntomas con el paso del tiempo. Por ello, la FA paroxística es frecuente que sea sintomática y generalmente presenta síntomas específicos, mientras que la FA permanente normalmente se asocia con síntomas menos específicos<sup>16</sup>.

La FA también puede ser un hallazgo casual, presentándose como FA silente, y siendo diagnosticada como un hallazgo electrocardiográfico incidental, esto suele ocurrir en el 25-30% de las personas con FA. O por el lado contrario, aparecer ya directamente por la presentación de alguna complicación como un ACV isquémico o de lesión de otros órganos debido al desarrollo de embolias sistémicas.<sup>17</sup>

Por ello, como la FA se puede presentar con un espectro muy amplio, es necesario caracterizar el estado sintomático del paciente mediante la escala de la European Heart Rhythm Association (EHRA) (Figura 3), ya que las decisiones sobre el tratamiento dependerán también de esta. Es importante determinar la relación de los síntomas que presenta el paciente con la FA ya que algunos son inespecíficos y pueden producirse por factores de riesgo cardiovascular no diagnosticados o tratados inadecuadamente por otras patologías.<sup>4</sup>

Escala de síntomas de la EHRA

Escala	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa síntomas
2a	Leves	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas de FA
2b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero los síntomas suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Discapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

©ESC 2020

Figura 3: Escala de síntomas de la EHRA<sup>4</sup>

### 3.3.2 Complicaciones

La FA es una enfermedad que conlleva numerosas complicaciones, las cuales reducen significativamente la calidad de vida del paciente y aumentan su morbimortalidad.

Inicialmente, al producirse una disminución del volumen minuto y con ello del gasto cardiaco, la capacidad del paciente para realizar ejercicio físico disminuye lo que afecta a su calidad de vida. Si esta FA no es revertida, se aumenta la formación de trombos por el éxtasis sanguíneo sobretodo a nivel de la orejuela izquierda. Estos trombos podrían desprenderse a la circulación general y producir accidentes embólicos.<sup>15</sup>

La principal causa de mortalidad en los pacientes con FA se ha relacionado los accidentes cerebrovasculares, los cuales se presentan en el 50% de los casos en pacientes con fibrilaciones auriculares crónicas. El 35% de los pacientes con fibrilación auricular no valvular o no reumática experimentarán un ictus isquémico durante su vida. El infarto en los pacientes afectados de FA se localiza en la mayoría de los casos en la corteza cerebral y en territorios extensos además poseen un mayor riesgo de recurrencia de estos.

No solo aumentan los tromboembolismos a nivel craneal, si no que los extracraneales también lo hacen aunque en menor medida. La localización más frecuente de estos es en las extremidades inferiores y en segundo lugar en la circulación mesentérica.<sup>18</sup> Otra complicación que cabe destacar es la demencia. Mientras que la demencia y la FA comparten FR similares, la FA se asocia con un aumento del riesgo de deterioro cognitivo. Los posibles mecanismos de la aparición de demencia en la FA podrían ser infartos cerebrales y microcromembolias con infarto encubierto.

Mencionando la insuficiencia cardiaca, esta se presenta tanto como una complicación como un factor de riesgo de la FA. IC y FA reducen la esperanza de vida de las personas que las padecen, comparten mecanismos fisiopatológicos los cuales conducen a una activación neurohormonal y proinflamatoria que induce inflamación y fibrosis miocárdicas.

Para terminar, otra complicación importante que pueden presentar los pacientes con FA es el infarto agudo de miocardio, que al igual que la insuficiencia cardíaca no es solo complicación si no también factor de riesgo. <sup>11</sup>

### **3.4 Diagnóstico de la FA**

#### **3.4.1 Diagnóstico y evaluación inicial**

Como ya se ha mencionado anteriormente, la FA tiene distintas formas de presentación, en numerosos casos se puede presentar de manera paroxística o silente, por lo cual el diagnóstico conlleva un reto importante. Es por ello que es recomendable el cribado oportunista en poblaciones de edad mayores de 65 años mediante la medición del pulso o un ECG. <sup>4</sup>

Se puede sospechar que el paciente tiene una FA por qué presente algún síntoma inespecífico como palpitaciones, mareos, síncope, dolor en el pecho, fatiga o disnea, en la mayoría de los casos presentan un pulso irregular. O puede aparecer directamente con alguna de sus complicaciones como la insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio. Por ello, es importante que a todo paciente con factores de riesgo y alguna complicación que se sospeche que pueda existir una FA se le realice un ECG a corto plazo, seguido de una monitorización continua del ECG durante al menos 72 horas ya que un ECG puntual en ritmo sinusal no descarta la presencia de esta <sup>4</sup>

Aparte, en los pacientes asintomáticos o sintomáticos con un ECG basal normal se podría emplear la utilización de dispositivos electrónicos como los smartwatches.<sup>19</sup> Sin embargo, estos poseen muchos artefactos por lo tanto es recomendable la posterior confirmación de la FA con un ECG.

Por lo tanto, para su diagnóstico es necesario documentar a través de un trazado en el ECG de un ritmo con unas características específicas de FA. La FA se trata de un ritmo con intervalos R-R completamente irregulares, cuando la conducción aurículo-ventricular no está afectada, ausencia de ondas P identificables y repetidas y la activación auricular

irregular. Encontrando unas ondas características, las cuales reciben el nombre de ondas f, que son ondas de baja amplitud y de formas diversas. La frecuencia se presenta de forma rápida e irregular con complejos QRS estrechos, siempre y cuando no presente otra anomalía de conducción. Para su diagnóstico es necesario que este episodio dure más de 30 segundos.



Figura 4: ECG de una FA.

Se debe determinar el inicio y la duración de la FA, factores relacionados con esta, la gravedad de los síntomas y las comorbilidades que presente el paciente. Además de tener en cuenta su tratamiento farmacológico habitual o el consumo de alcohol o drogas.

Se le indicará un análisis sanguíneo, con hemograma completo, electrolitos, perfiles tiroideo, hepático y renal. También se realizarán pruebas complementarias, una ecografía transtorácica y una radiografía de tórax para evaluar la estructura y función cardíacas y la presencia de enfermedad pulmonar. Además de las mencionadas es posible que se tengan que realizar otras pruebas complementarias ya teniendo en cuenta cada caso individualizado.<sup>20</sup>

### 3.4.2 Actuación ante un episodio agudo de FA

En la actuación de un episodio agudo de FA lo primordial es conocer el tiempo de evolución de la FA y si el paciente está anticoagulado para poder decidir el momento idóneo de revertir la arritmia. Para ello existen diferentes algoritmos que explican su abordaje. Uno de ellos se encuentra explicado en la Figura 5.

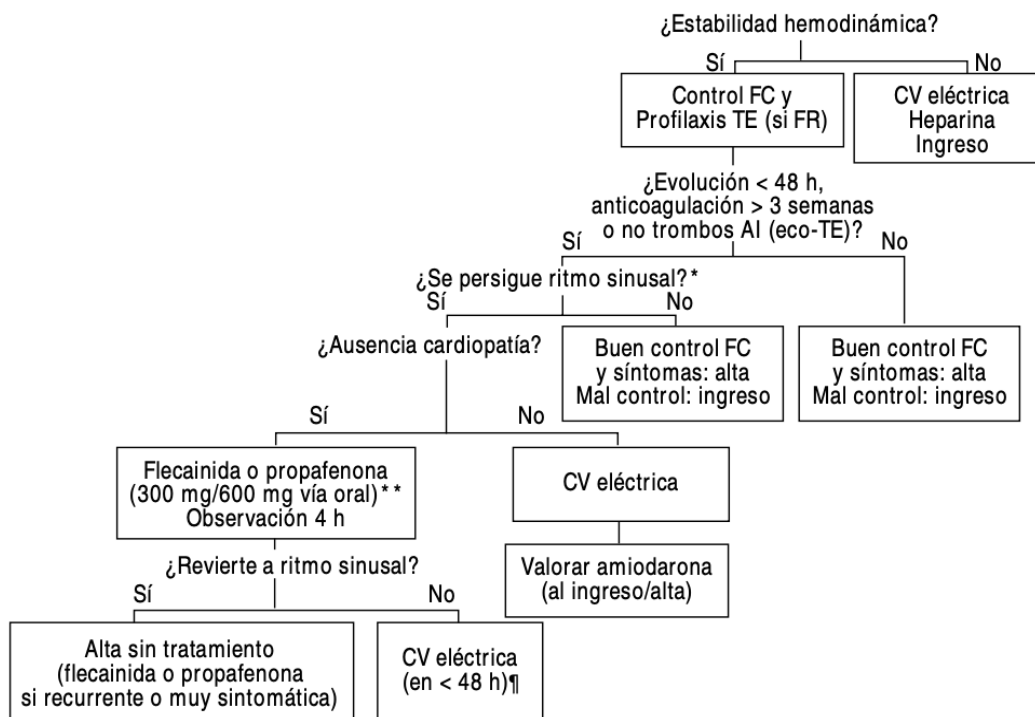


Figura 5: Manejo del episodio agudo de FA<sup>21</sup>

### 3.5 Tratamiento

El tratamiento de la FA es un tratamiento que aborda numerosos aspectos, se debe tener en cuenta el manejo de la inestabilidad hemodinámica y/o sintomatología limitante, una vez investigada las causas precipitantes de la FA hay que manejarlas, al igual que hay que manejar las enfermedades subyacentes cardiovasculares que presente el paciente, también hay que valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico y si fuese necesario iniciar tratamiento anticoagulador. Por último y las dos medidas más empleadas actualmente son la de restaurar y mantener el ritmo sinusal mediante el control del ritmo y si esto no es posible, aceptar la FA persistente pero controlar la frecuencia ventricular.<sup>13</sup>

En relación a esto, la elección del control del ritmo o de la frecuencia sigue siendo uno de los temas más controvertidos. Los estudios más recientes demuestran diferencias significativas a favor del control del ritmo (estudio AFNET 4).<sup>22</sup>

### 3.5.1 Control del Ritmo

El control del ritmo es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la FA.<sup>4</sup> Como norma general, la decisión de control del ritmo o de la frecuencia deberá ser individualizada, pero normalmente, para pacientes mayores de 65 años con buena tolerancia a la arritmia, la estrategia de control de la frecuencia sería la recomendada, mientras que para los menores de 65 sí que puede haber un beneficio con la estrategia de control del ritmo.<sup>23</sup>

Existen diferentes estrategias de reversión del ritmo, a través de cardioversión farmacológica, cardioversión eléctrica y ablación con catéter. Para la cardioversión farmacológica se pueden emplear diferentes antiarrítmicos. La flecainida, la propafenona y el vernakalant son de elección en la mayoría de los casos. Sin embargo, en los pacientes con hipertrofia o insuficiencia cardíaca, angina de pecho o infarto de miocardio la amiodarona es el antiarrítmico de elección. La cardioversión eléctrica es más efectiva que la farmacológica, pero para ella es necesario sedar al paciente y monitorizar exhaustivamente la presión arterial y la saturación durante el procedimiento. El éxito de esta es mayor en las FA de reciente comienzo y pacientes menores de 65 años que no tienen comorbilidades ni alteraciones auriculares. Para acabar, la ablación de la FA, se indica en pacientes con la arritmia sintomática, paroxística o persistente. Consiste en la destrucción de los focos ectópicos formadores de la arritmia que se encuentran sobretodo alrededor las venas pulmonares.<sup>23</sup>

### 3.5.2 Control de la Frecuencia

El control de la frecuencia es de vital importancia en el manejo de los pacientes con FA y en la mayoría de los casos suficiente para lograr la mejoría de los síntomas producidos por la arritmia.<sup>4</sup> Los fármacos empleados para el control de la frecuencia son betabloqueantes, digoxina, calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltazem) o un tratamiento

combinado de estos. La elección del fármaco se debe hacer teniendo en cuenta los síntomas, las comorbilidades del paciente y los efectos secundarios de estos.

En los casos en los que fracase la medicación, es eficaz la ablación del nodo aurículo-ventricular y la implantación de un marcapasos.<sup>24</sup>

### 3.5.3 Tratamiento anticoagulante

La FA, tal y como se ha mencionado con anterioridad, se trata de una arritmia que produce un estado protrombótico y proinflamatorio. Por ello, es de vital importancia ante el diagnóstico inicial de la FA no valvular estratificar el riesgo de ACV mediante la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Figura 6). Una vez estratificado el riesgo, se debe realizar anticoagulación oral de forma crónica a los varones y mujeres con una puntuación  $\geq 1$  y  $\geq 2$  respectivamente. En cambio, en los pacientes sin factores clínicos de riesgo no será necesario un tratamiento con anticoagulantes orales (ACO)<sup>4</sup>.

Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		Puntos
Factores de riesgo y definiciones		
<b>C</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva IC clínica o evidencia objetiva de disfunción del VI moderada-grave o MCH	1
<b>H</b>	Hipertensión o tratamiento antihipertensivo	1
<b>A</b>	Edad $\geq 75$ años	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus Tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucosa en ayunas $> 125$ mg/dl (7 mmol/l)	1
<b>S</b>	Ictus Antecedente de ictus, AIT o tromboembolia	2
<b>V</b>	Enfermedad vascular EC angiográficamente significativa, IM previo, EAP o placa aórtica	1
<b>A</b>	Edad 65-74 años	1
<b>Sc</b>	Sexo (mujer)	1
Puntuación máxima		9

Figura 6: Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>4</sup>

Los fármacos anticoagulantes mayormente empleados son los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol o tecarfarina). Su empleo ha demostrado la reducción aproximadamente un 64% el riesgo de ictus y un 26% la mortalidad total en comparación con el empleo de aspirina o con la ausencia de tratamiento.<sup>25</sup> Sin embargo, estos requieren



que de un control estrecho a través del índice internacional normalizado (INR) para calcular la dosis adecuada en la cual es seguro su empleo.<sup>26</sup>

Recientemente, se han desarrollado otro grupo de fármacos anticoagulantes, que presentan menor riesgo de los efectos secundarios que los antagonistas de la vitamina K y no necesitan ajustes de dosis. Estos son los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) cuyo mecanismo de acción se centra en la inhibición del factor Xa (rivaroxabán, edoxabán y apixabán) o en la de la trombina (dabigatrán).<sup>27</sup>

También es necesario evaluar el riesgo de sangrado en los pacientes con FA. Para lo cual se emplea la escala HAS-BLED (figura 7). Una puntuación alta no necesariamente contraindica el uso de ACO, sin embargo advierte que el paciente tiene elevado riesgo de sangrado y por lo tanto se debe realizar una evaluación minuciosa con tal de identificar factores de riesgo, corregir los cuales se puedan y evaluar de manera mas periódica a estos pacientes anticoagulados.<sup>25</sup>

Factores de riesgo y definiciones		
<b>H</b>	Hipertensión no controlada PAS > 160 mmHg	1
<b>A</b>	Función renal o hepática anormal Diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l, cirrosis, bilirrubina > 2 veces el LSN, AST/ALT/ALP > 3 veces el LSN	1 punto cada uno
<b>S</b>	Ictus Ictus isquémico o hemorrágico <sup>a</sup> previo	1
<b>B</b>	Antecedente o predisposición al sangrado Hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave	1
<b>L</b>	INR lábil <sup>b</sup> TRT < 60% en pacientes que toman AVK	1
<b>E</b>	Pacientes mayores Edad > 65 años o fragilidad extrema	1
<b>D</b>	Consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE; consumo semanal de alcohol excesivo <sup>c</sup>	1 punto cada uno
<b>Puntuación máxima</b>		9

Figura 7: escala HAS-BLED<sup>4</sup>

### 3.5.4 “Upstream” tratamientos

La FA es una arritmia en la que tal y como se ha mencionado anteriormente, existen numerosos mecanismos implicados en la formación y perpetuación de esta arritmia, siendo el inflamatorio el que ha motivado nuestro estudio. Ya se ha comentado con anterioridad que en la FA ocurre una remodelación auricular en cuyo proceso intervienen la alteración de la función de la corriente iónica, cambios en el metabolismo de los miocitos y disregulación autonómica. La consecuencia de estos es el remodelado y la formación de fibrosis a nivel

auricular como consecuencia de la respuesta del tejido auricular a estos cambios. En esta transformación se encuentran implicadas múltiples vías, una de las más importantes es el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Con los “upstream” tratamientos se intenta frenar estas vías, actúan frenando los mecanismos formadores y perpetuadores de la FA. Dentro de estas terapias se han propuesto los IECAS, ARA II, inhibidores de la aldosterona, estatinas y los ácidos grasos poliinsaturados.<sup>28</sup>

Se ha demostrado que la angiotensina posee acción proinflamatoria a nivel auricular e induce un remodelado estructural y eléctrica a nivel auricular en la FA. Es por ello que los IECAS y ARA II puede ser una buena diana terapéutica.<sup>29</sup> Sin embargo, debido a la escasez relativa y la controversia de los datos clínicos y experimentales sobre la remodelación inversa, no se puede hacer una recomendación fuerte con respecto a su uso como prevención secundaria quedando delegadas a nivel de evidencia IIb para esta según las guías. Aún así lo más probable es que la mayoría de los pacientes reciban este tratamiento para las comorbilidades que suelen estar presente en la FA como puede ser la HTA.<sup>30</sup>

Mencionando la aldosterona, los mecanismos arritmogénicos asociados con el aumento de los niveles de esta incluyen fibrosis auricular, apoptosis, hipertrofia, inflamación y remodelación, pero los efectos directos de la aldosterona sobre el sustrato de la FA no se han investigado completamente. Se ha observado que a nivel auricular la aldosterona induce un aumento de la salida de calcio del retículo sarcoplásmico, con el consiguiente aumento de postdespolarizaciones tardías. También se han observado niveles aumentados de aldosterona en plasma y una regulación positiva de los receptores de esta en pacientes diagnosticados de FA. Además se ha demostrado una disminución de sus niveles tras una cardioversión de la FA, los cuales se correlacionaron directamente con el mantenimiento del ritmo sinusal. Por el contrario, los pacientes cuyos niveles de aldosterona estaban elevados tenían mayor riesgo de progresión a FA permanente. A pesar de ello, el tratamiento con aldosterona como prevención secundaria de la FA aún se encuentra en investigación.

En cuanto a las estatinas, aún no se ha conseguido establecer el mecanismo clave del efecto antiarrítmico en la FA. Y existen resultados dispares en diferentes investigaciones acerca de su beneficio en la prevención secundaria de la FA.<sup>31</sup>

Finalmente, la relación de los ácidos grasos poliinsaturados sobre el remodelado auricular si se ha demostrado en estudios con animales aunque aún no se ha conseguido traspasar al ámbito clínico.<sup>30</sup>

### 3.6 Inflamación en la FA

La FA a pesar de ser una taquicardia con elevada incidencia aún quedan numerosos aspectos por conocer acerca de su formación. Se han mencionado con anterioridad algunos mecanismos que se ven implicados en la génesis de la FA, entre los cuales cabe destacar el estado inflamatorio. Sin embargo, aún queda un gran camino para demostrar la implicación exacta de la inflamación en la FA.

Se conoce que para que se dé un estado inflamatorio en el organismo es necesario que este reciba un ataque por parte de un agente nocivo, el cual inicia una cascada de cambios bioquímicos que llevan a la formación y liberación de sustancias proinflamatorias que son las encargadas del mantenimiento y perpetuación de este estado y mediante las cuales el organismo se defiende del ataque.<sup>32</sup> Como consecuencia, el tejido dañado libera citocinas, encargadas del comienzo del proceso inflamatorio, entre las cuales podemos destacar el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), antagonistas del receptor de interleucina 1 (IL-1) y receptores solubles de TNF- $\alpha$ . Por lo tanto, la inflamación es un proceso fisiológico que ocurre en el organismo cuya finalidad es la defensa frente a agresiones físicas, químicas o biológicas.

Sin embargo, este proceso fisiológico en determinadas patologías se encuentra dañado y por ello se produce en circunstancias innecesarias y acaba atacando al propio organismo como ocurre en las enfermedades autoinflamatorias.<sup>32</sup>

En el caso de la FA, se ha demostrado en diferentes estudios que se encuentra un aumento de las sustancias inflamatorias. Así es que Gedikli y cols encontraron un aumento de dos a tres veces de marcadores inflamatorios séricos en pacientes que padecían esta arritmia en comparación con los controles<sup>33</sup> Además, se ha observado que tanto los procesos inflamatorios agudos como los crónicos son capaces de promover la arritmia.

La remodelación auricular juega un papel importante en la FA y se han demostrado sus relaciones con el proceso de inflamación. Por la que diferentes sustancias inflamatorias actúan desregulando directamente las conexinas auriculares y disminuyendo su número, lo cual provoca la alteración de la función de los iones Gap. Esto conlleva a una conducción eléctrica auricular desorganizada además del acortamiento del potencial de acción.<sup>34</sup>

También, la interleucina 2 (IL2), IL-6 y TNF- $\alpha$  o el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)<sup>35</sup> dificultan la correcta utilización del Ca<sup>2+</sup> a nivel intracelular, haciendo que este aumente en el interior de los miocitos de la aurícula, sobretodo en los que están alrededor de las venas pulmonares, los cuales se encargan de la génesis de la arritmia. Además se ha visto que la expresión de los canales de Na<sup>+</sup> encargados en el inicio de la corriente de los estímulos cardiacos, se encuentra relacionada con otro factor inflamatorio, el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B). Por todo ello, alteraciones empezadas por la acción de sustancias proinflamatorias producen cambios electrofisiológicos que puede propiciar el inicio de la FA.<sup>36</sup>

Relacionado también con la formación de la FA se encuentra el inflamasoma NLP3, complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células, que actúan como sensores y son mediadores del desarrollo de la inflamación. Estos complejos están aumentados en la arritmia y expresan la presencia de DNA mitocondrial oxidado y aumento de Ca<sup>2+</sup>. Actúan fomentando la síntesis de la caspasa-1, citocinas proinflamatorias interleucina 18, interleucina 1 beta, que producen muerte celular.<sup>37</sup>

También podemos encontrar relación con diferentes marcadores inflamatorios no solo en la formación si no en la perpetuación de la FA. Si se mencionan el TNF- $\alpha$ , factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF $\beta$ 1) o factores participantes de la inflamación como NF- $\kappa$ B o la mieloperoxidasa (MPO), se ha demostrado que promueven la apoptosis de los cardiomiocitos.<sup>38</sup> Por lo cual se produce que exista una conducción de menor velocidad a través de la aurícula. También se produce la activación de metaloproteinasas que actúan activando a los miofibroblastos auriculares y estos alteran estructuralmente la aurícula, remodelándola y por tanto, haciendo más fácil la perpetuación de la arritmia. Además, la FA

conlleva un estado de hipercoagulabilidad, la cual se asocia con inflamación sistémica y también promueve este proceso de remodelación estructural y fibrosis. En los fibroblastos auriculares, se ha demostrado que la trombina provoca respuestas fibróticas e inflamatorias.<sup>39</sup>

### 3.6.1 Inflamación sistémica

La inflamación a pesar de ser un proceso fisiológico benigno, en algunas ocasiones produce efectos no deseados, especialmente cuando está activada en exceso. Entre ellos, algunos estudios han vinculado la posibilidad de un efecto facilitador o promotor de la FA.

Específicamente, la inflamación sistémica produce una alteración en la permeabilidad de los vasos, la cual acaba produciendo una migración de células inflamatorias e inmunitarias por todo el cuerpo hacia diferentes órganos, entre los que destaca el corazón. Estas células producen cambios en la comunicación entre cardiomiocitos y desencadena la acumulación de tejido fibrótico a nivel auricular lo que tal y como se ha mencionado anteriormente, favorece la génesis y perpetuación de la FA.<sup>40</sup>

Varias investigaciones mencionan la relación entre las vías inflamatorias y oxidativas tanto con el inicio de la FA, como la remodelación auricular y con ello la progresión de la FA. También muchas de las enfermedades sistémicas y cardiovasculares que se asocian con la FA asocian inflamación crónica de bajo grado<sup>41</sup> Estas condiciones se encuentran dentro de los factores de riesgo y las comorbilidades que ya se han mencionado anteriormente de la FA.

Una esencial es la HTA, más específicamente la angiotensina II, que es una de las moléculas más importantes implicadas en su aparición. Esta produce vasoconstricción y aumenta la síntesis de citocinas proinflamatorias y células del sistema inmune. También se encuentra implicada en la activación de sustancias oxidantes a través de las oxidasas NADPH, de la hipertrofia cardíaca, de la fibrosis auricular y del deterioro del manejo del calcio (Ca<sup>2+</sup>) auricular.<sup>39</sup> La angiotensina II, también se encuentra implicada en la insuficiencia cardíaca, que es la principal afección que predispone a la FA. En ella también se puede relacionar con

la inflamación, el aumento de la activación inmunitaria y la muerte de las células miocárdicas, la formación de fibrosis y alteración estructural cardíaca.<sup>40</sup>

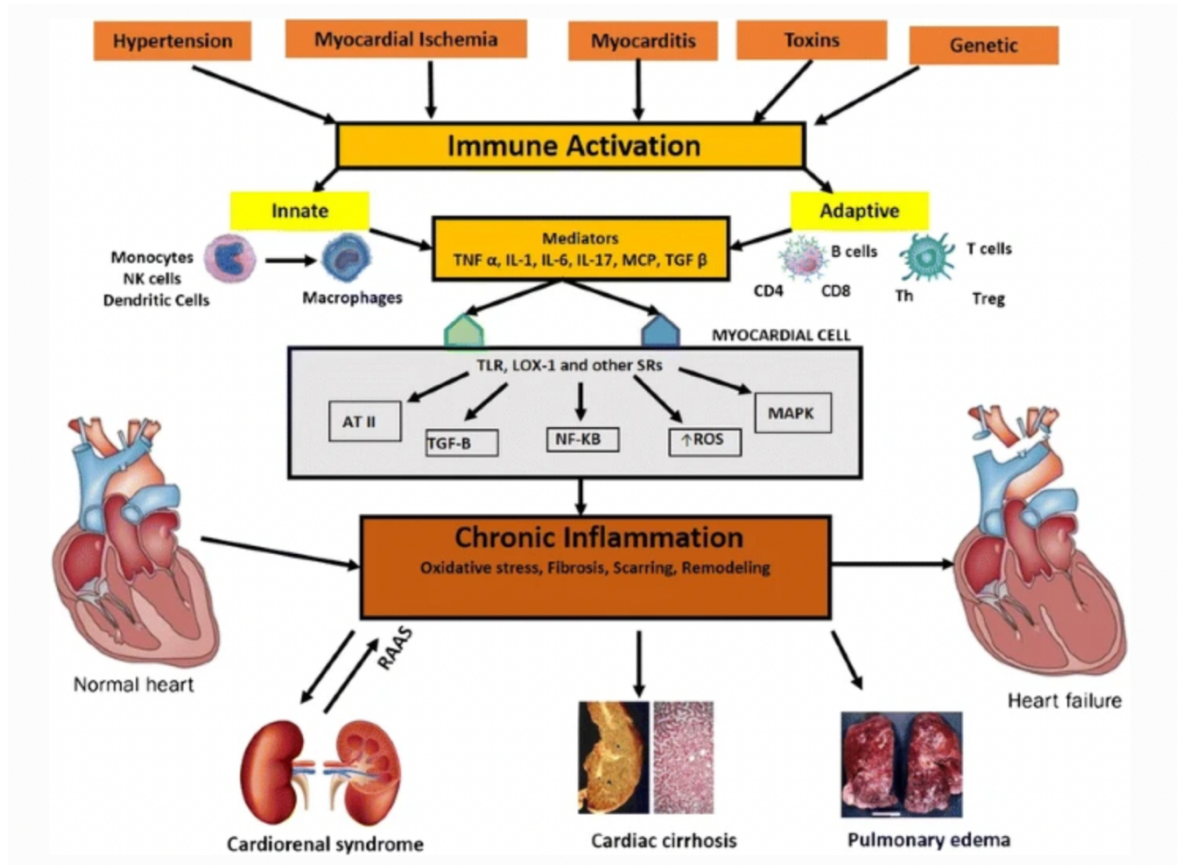


Figura 8: Sistema Inmune-Inflamatorio en la Patogenia de la Insuficiencia Cardíaca. Los sistemas inmunitarios innato y adaptativo son activados por varios factores, incluidos estímulos nocivos, infecciones y lesiones tisulares, lo que desencadena una respuesta inflamatoria mediada por la liberación de citoquinas. A través de varios receptores y vías, estas citoquinas inflamatorias afectan el corazón y otros órganos distantes como los pulmones, el hígado y los riñones. Abreviaturas: Células NK: Células asesinas naturales. IL: interleucina. Th: T-ayudante. Treg: células T reguladoras. TLR: receptor tipo Toll. LOX-1: receptor-1 de lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada similar a la lectina. SR: receptores Scavenger; AT II: Angiotensina II. TGF-β: factor de crecimiento transformante-β. NF-κB: Factor nuclear-κB. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ROS: especies reactivas de oxígeno. MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos.<sup>39</sup>

Además, se ha observado una mayor incidencia de FA de inicio reciente en pacientes en estado crítico o en sepsis. De la misma manera, se ha evidenciado una relación directa de la arritmia con neumonías típicas como la producida por el neumococo. Continuado, se ha observado mayor FA en pacientes con una elevada respuesta la respuesta inflamatoria a nivel sistémico tras un injerto de derivación de la arteria coronaria <sup>40</sup>

Así pues la relación entre la FA y la inflamación sistémica también se sugiere ya que esta se ha observado en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas entre las que se pueden destacar la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis sistémica, lupus y las neoplasias malignas.<sup>41</sup>

Observando patologías como el enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), también se puede observar mayor incidencia FA en relación con la inflamación generalizada y el estrés oxidativo producidos sobretodo por la hipoxia. Sin embargo, el tabaco aquí juega un papel fundamental, ya que este está relacionado también con el daño oxidativo tanto en pulmones como corazón y es conocido inductor de la inflamación.<sup>42</sup> Otra patología respiratoria, la apnea obstructiva del sueño (SAOS), también está relacionada con la inflamación sistémica y la FA de manera que al producirse una sobrecarga auricular, se produce hipoxia y estrés oxidativo<sup>43</sup>

Para acabar, otro factor de riesgo de la FA, la DM, tiene relación con la inflamación sistémica y la inflamación crónica generalizada. Por un lado, la hiperglucemia tiene efectos deletéreos sobre los miocitos a nivel auricular, produciendo anomalías tanto eléctricas como mecánicas y predisponiendo el remodelado y la fibrosis. Por otro lado, alteraciones en los niveles de la glucosa se han visto relacionados con la sobreproducción de especies reactantes de oxígeno (ROS) favorecedoras del estrés oxidativo. Esta sobreproducción de ROS produce el agotamiento de los sistemas de defensa antioxidantes como el glutatión presente en las aurículas, derivando así en la inflamación de estas <sup>44</sup>

### 3.6.2 Inflamación local

La inflamación local, al igual que la sistémica, también se ha visto relacionada con la FA. Esto sucede en condiciones inflamatorias locales tales como la pericarditis y la miocarditis. En ellas se observan infiltrados de células inmunitarias en las aurículas y mayor activación de leucocitos.

Específicamente los pacientes que tienen FA tienen también en la aurícula niveles elevados de linfocitos CD45+ y de macrófagos CD68+. Una respuesta del sistema inmune innato elevada, sobretodo la proteína quimio atrayente de monocitos 1(MCP-1) cardiaca, los receptores tipo toll 2 (TLR 2) y 4 y el inflammasoma NLPR3. Estas actúan favoreciendo la génesis y perpetuación de la FA a través del remodelado y la fibrosis auricular.<sup>34</sup>

Del mismo modo, se ha encontrado relación a través de un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y la iL6 tras una cirugía cardiaca y la aparición de la llamada FA postoperatoria. Por lo tanto se observa que la cirugía cardiaca se ha visto involucrada en la relación de la inflamación aguda del pericardio y miocárdico y la aparición de la arritmia. Esta suele ser paroxística y no perpetuar sobretodo si disminuyen los marcadores inflamatorios con el tiempo.<sup>36</sup>

Para acabar, la condición inflamatoria local del reflujo gastroesofágico también está relacionado con la FA. Esto ocurre porque el esófago se encuentra próximo a la auricular e inflamación de este puede afectar al músculo auricular contiguo produciendo el proceso inflamatorio a este nivel y la inducción de la arritmia.<sup>45</sup>

Por lo tanto, enfermedades tanto a nivel local como a nivel sistémico y un empeoramiento del estado inflamatorio del paciente, se relacionan con la aparición de la FA. En esto juega un papel fundamental el sistema inmunitario, el cual actúa a nivel del corazón y genera una FA. Por lo cual se demuestra que es la propia inflamación la implicada en la arritmia y no alguna causa subyacente de una específica enfermedad.<sup>41</sup>



### 3.6.3 Marcadores inflamatorios

En la FA, se encuentran elevados diversos marcadores inflamatorios, los cuales se encuentran en estudio para su empleo como evaluadores del riesgo, de la eficacia del tratamiento y como marcadores pronósticos. A continuación se mencionan los más estudiados.

1) En primer lugar, pacientes con FA tienen concentraciones elevadas de la PCR. Este es un marcador de inflamación aguda secretado por el hígado. Diversos estudios mencionan que existe una relación dosis dependiente entre PCR y el riesgo de la arritmia y relacionas sus niveles elevados con el desarrollo y la persistencia de la FA tras una cardioversión.<sup>47</sup> Además de correlacionarla como predictora una mayor mortalidad lo cual se menciona sobretodo a nivel de la elevación de la PCR y un mayor riesgo tromboembólico.<sup>48</sup> A pesar de esto, la PCR y la FA no se correlacionaron cuando se midieron antes la cardioversión ni ha sido útil como predictor de FA postoperatoria.<sup>41</sup>

2) En relación con las interleucinas, grupo de citocinas relacionadas con la respuesta inflamatoria, existen diferentes relacionadas con la FA. En primer lugar, la interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) se encuentra relacionada con la FA producida por sobrecarga de presión.<sup>50</sup> En segundo lugar, la iL-2 produce un acortamiento del potencial de acción, es buena predictora de FA tras cirugía de derivación coronaria o cardioversión.<sup>41</sup>

Una de las citocinas más importantes es la iL-6. Esta es producida además de por las células inmunitarias, por componentes cardiovasculares. Produce una estimulación de numerosas proteínas en inflamación aguda como la PCR, el amiloide-A sérico y el fibrinógeno, y contrarregula el TNF-inch y la interleucina-1b<sup>46</sup> La iL-6 actúa también como predictora de FA, se relaciona sobretodo con el inicio de la arritmia, además de su perpetuación. También sus niveles, como los de la PCR, están relacionados con la tasa de recurrencias tras cardioversión.<sup>36</sup> En relación con la iL-6 cabe mencionar que su aumento produce una reducción del número de conexinas y los índices de dispersión de la onda P en el ECG aumenta, promoviendo la FA.<sup>46</sup> Continuando con otras interleucinas, los niveles interleucina 8 están aumentados en la aurícula derecha y en el seno coronario en los casos de FA

permanente y como algunas anteriores muestra buena correlación entre sus niveles y FA de mayor duración.<sup>41</sup>

3) En la inflamación sistémica, se puede encontrar sobretodo el TNF- $\alpha$ , el cual tiene estrecha relación con la fibrosis y por lo consiguiente configura un mayor riesgo de FA. Los niveles de esta también están más elevados en FA permanente que en la paroxística, en la predicción de la FA inducida por el ejercicio y en la FA valvular que en pacientes valvulares en ritmo sinusal.<sup>41</sup>

4) Además, la mieloperoxidasa actúa como predictora de recurrencia de FA tras ablación.<sup>41</sup>

5) También, se pueden encontrar encontrar niveles elevados de adipocinas inflamatorias (adiponectina, omentina) y citocinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), sobretodo en pacientes que presentan obesidad. Estas se relacionan con alteración en la arquitectura auricular, enlentecimiento de la transmisión eléctrica ese nivel y con ello mayor riesgo de FA.<sup>44</sup>

6) Niveles elevados de péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) se han relacionado con la carga de arritmia en pacientes con ella, además una disminución de este marcador en más del 25% del valor inicial Eivind Solheim menciona que podría ser útil como marcador del éxito tras una ablación.<sup>50</sup>

7) Para terminar, mencionando a los leucocitos como marcadores inflamatorios, se han encontrado resultados que apoyan el aumento de estos en pacientes con FA paroxística, además de la asociación de respuesta a la ablación. Haciendo especial mención dentro de ellos al eosinófilo como principal marcador elevado en pacientes con FA respecto a los de sin ella y el éxito de la ablación.<sup>5</sup>

### **3.6.4 Enfermedades autoinflamatorias en pacientes con FA**

Se puede relacionar la FA con la inflamación a través de la identificación de mayor incidencia de FA en pacientes que padecen enfermedades con cierto grado de inflamación. Teniendo en cuenta enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), el lupus (LES) o la psoriasis se apoya esta relación.

Comentando que en la AR, a través del aumento de la iL-6 y TNF-  $\alpha$ , se ve una mayor fibrosis y apoptosis de miocitos auriculares, lo cual produce fibrosis, remodelado auricular y por lo tanto mayor riesgo de FA.<sup>52</sup> En cuanto al LES, también está relacionado con una mayor incidencia de FA en pacientes que lo padecen, independientemente de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, no se correlaciona directamente la FA con el grado de esta enfermedad. El LES causa problemas a nivel cardiológico, sobretodo pericarditis y la miocarditis. Y estas, tal y como se ha mencionado en apartados anteriores suponen inflamación local en el corazón e inducen un mayor poder arritmogénico.<sup>53</sup> En pacientes con psoriasis también se encuentra una mayor incidencia de desarrollo de FA, alrededor de un 21%, a consecuencia de la inflamación crónica que conlleva la patología. A diferencia del LES, en esta sí que tiene relación con el grado de enfermedad, relacionando directamente este con la frecuencia de FA.<sup>54</sup>

En patologías autoinflamatorias, entre la que cabe destacar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), también se puede encontrar relación con FA. La inflamación de larga evolución en la EII, tiene un papel fundamental en el desarrollo de la FA, aumentando el riesgo de padecerla a los pacientes que presentan esta patología en un 36%, riesgo que se ve aumentando en las formas graves de la enfermedad <sup>55</sup> En la fisiopatología de la EII, cabe destacar de la actuación descontrolada de los TCD4 sobre las mucosas, produciendo liberación masiva de citocinas proinflamatorias, las cuales presentan el nexo entre la enfermedad y la FA.<sup>56</sup>

## **IV. Justificación, hipótesis y objetivos**

### **4.1 Justificación**

Ante el acúmulo de evidencias de que la inflamación juega un papel relevante en la FA, tanto a nivel de su génesis como de su perpetuación, y la escasez de estudios que fundamenten esta relación a través de biomarcadores. Planteamos investigar en los pacientes con FA los niveles de marcadores inflamatorios, empleados comúnmente en la práctica clínica habitual, para determinar la existencia de un estado inflamatorio en estos enfermos y su comparación con pacientes que no padecen esta arritmia y son sometidos a ablación por algún tipo de taquicardia de sustrato muy localizado a nivel microscópico.

### **4.2 Hipótesis**

La inflamación parece jugar un papel relevante en los pacientes que padecen fibrilación auricular que podría ser demostrado mediante la presencia de elevación de biomarcadores de inflamación empleados en la práctica clínica habitual sirviendo de estratificador de estos enfermos.

### **4.3 Objetivos**

#### **4.3.1 Primario**

Comparar si algún o algunos de los biomarcadores inflamatorios habituales presentan mayores niveles en los pacientes con FA respecto de controles.

#### **4.3.2 Secundarios**

- 1) Comparar los niveles de parámetros bioquímicos no inflamatorios en los pacientes con FA y en los controles.
- 2) Comparar los niveles de cada biomarcador de inflamación individual en los pacientes con FA y en los controles

## **V. Material y métodos**

### **5.1 Diseño del estudio**

Este trabajo ha sido diseñado como un estudio transversal, por lo tanto, se caracteriza por ser observacional, descriptivo y no aleatorizado. Todos los datos sometidos a estudio fueron recogidos en un único hospital, el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

El estudio es observacional, puesto que no realizamos una asignación del factor de estudio en los pacientes, en cambio nos limitamos a observar y analizar diferentes variables recopiladas en la historia clínica y la analítica. Contemplamos el estudio como descriptivo ya que pretendemos analizar la presencia marcadores de inflamación en pacientes con FA que se han sometido a una ablación comparándolos con pacientes que se han sometido a una ablación por otra arritmia.

Para llevarlo a cabo, se realizó la recogida de datos mediante la revisión de la información que figuraba en la historia clínica de los pacientes en el momento de la ablación con una analítica previa a esta, convirtiendo así el estudio en transversal. Por último, como el factor de estudio fue el responsable de la división de los grupos y no fue asignado de manera aleatoria, podemos afirmar que el trabajo es un estudio no aleatorizado.

### **5.2 Población del estudio**

La población a estudio se extrajo de una base de datos que contaba con 37 pacientes que fueron sometidos a una ablación tras ser diagnosticados de una taquicardia, previamente. Tras la aplicación de los criterios de exclusión y la eliminación de los pacientes repetidos, se redujo la muestra a 35 pacientes. A continuación, se procedió a estudiar las variables posteriormente descritas a partir de la información obtenida de sus respectivas historias clínicas.

### 5.3 Periodo y grupos de estudio

Durante un año (10/03/2021 al 10/02/2022), se recopilaron los datos demográficos, clínicos, terapéuticos y de patologías concomitantes de todos los pacientes que fueron sometidos a un primer procedimiento de ablación de venas pulmonares por fibrilación auricular o otra taquicardia supraventricular con sustrato anatómico microscópico. En el momento de inicio del procedimiento, mientras se conseguía el acceso venoso femoral se procedió en todos los pacientes a la extracción de una muestra sanguínea para los datos analíticos basales, cuyo estudio ha sido el objeto de nuestro estudio.

Los 35 pacientes a estudio se dividieron en dos grupos según si la indicación de la ablación era una FA o otra arritmia.

- Grupo 1: Pacientes sometidos a una ablación con diagnóstico de FA. (Grupo 1 conformado por 27 pacientes.)
- Grupo 2: Pacientes sometidos a una ablación con diagnóstico de otra arritmia que no sea FA. (Grupo 2 conformado por 8 pacientes.)

### 5.4 Criterios de inclusión y exclusión

#### 5.4.1 Criterios de Inclusión

A la hora de incluir a un paciente en la base de datos del estudio, estos debían cumplir las siguientes características:

- Pacientes con diagnóstico electrocardiográfico de una arritmia.
- Propuesta para ablación como tratamiento curativo de esa arritmia.

#### 5.4.2 Criterios de Exclusión

Del mismo modo, todo paciente que cumplía algunas de las siguientes características fue excluido de nuestro estudio:

- Pacientes que poseían antecedentes de enfermedades infecciosas.
- Pacientes que poseían antecedentes de neoplasias malignas.

- Pacientes que poseían antecedentes de enfermedades inflamatorias.
- Pacientes con cardiopatía estructural diferente de cardiopatía hipertensiva leve.
- Pacientes con cualquier tipo de patología endocrino-metabólica.
- Pacientes que poseían alguna hepatopatía como antecedente.
- Pacientes con insuficiencia renal diagnosticada.
- Pacientes que han sido a alguna cirugía por traumatismo.
- Pacientes con enfermedades neurodegenerativas.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor crónico.

### 5.5 Diagrama de flujo muestral y grupos de estudio

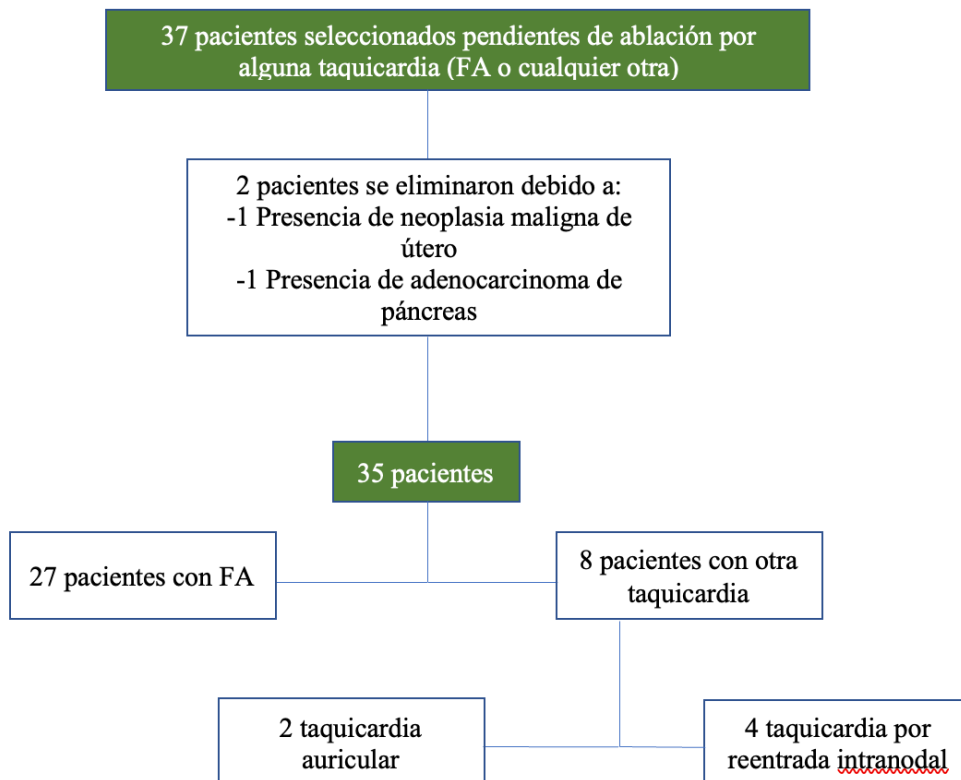


Figura 9: Diagrama de flujo en el que queda reflejado la selección de los 2 grupos de estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión. FA: Fibrilación auricular

## 5.6 Variables

Las variables que a continuación se exponen y definen, se recogieron y describieron en cada uno de los pacientes a estudio mediante la información disponible en los informes clínicos de cada uno. A lo largo del periodo de investigación se recogieron y clasificaron un gran número de variables, en los siguientes apartados se verán las que fueron más importantes en nuestro estudio.

### 5.6.1 Variables Demográficas

Dentro de este grupo de variables se recogieron el sexo y la edad. Respecto a la edad, esta se considera una variable cuantitativa continua la cual es medida en años, y se tuvo en cuenta la edad con la que se registró la ablación. En el caso del sexo, esta consiste en una variable cualitativa nominal dicotómica.

### 5.6.2 Variables Clínicas

Con el propósito de describir los antecedentes clínicos de los pacientes, teniendo en cuenta los distintos factores de riesgo cardiovascular se recogieron las siguientes variables. Dichas variables son de carácter cualitativo y dicotómicas, habiendo sido reglamentadas en la base de datos con un 0 (no presente) o un 1 (presente).

Estas variables son las siguientes:

- Factores de riesgo cardiovasculares: Enfermedad renal crónica (ERC), DM, HTA, dislipemia, tabaquismo, EPOC, SAOS, accidente isquémico transitorio (AIT/ICTUS), arteriopatía periférica, alcoholismo, tromboembolismo pulmonar (TEP).



### 5.6.3 Parámetros analíticos

Con el fin de buscar presencia de inflamación en los distintos pacientes, se recogió una analítica basal a la que se suplementaron parámetros de inflamación.

- Parámetros basales: hemoglobina, plaquetas, INR, hemoglobina glicosilada (Hb1Ac), glutámico oxalacético transaminasa (GOT), glutámico pirúvico transaminasa (GPT), gama-glutamyltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina, creatinina, urea, filtrado glomerular, proteínas, albúmina, ácido úrico, colesterol total, colesterol unido a lipoproteína de Baja Densidad (LDL), hormona estimulante de la tiroides (TSH)
- Parámetros de inflamación (objetivos del estudio): leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos, lactato deshidrogenasa (LDH) , NT-proBNP, PCR, antígeno carbohidrato 125 (Ag125).

### 5.7 Análisis estadístico

A la hora de llevar a cabo el estudio estadístico, se representó por un lado las variables cualitativas con porcentajes y por el otro las variables cuantitativas con la media  $\pm$  la desviación estándar, con un intervalo de confianza del 95%. Las variables cuantitativas además se transformaron en variables cualitativas dicotómicas distinguiendo entre valor normal o anormal según el valor de referencia de normalidad para cada variable (por ejemplo se concedieron valor de normalidad colesterol total=200 mg/dL; para los valores de referencia de cada variable consultar el anexo 1), de esta manera las variables continuas también se utilizaron en análisis multivariado. Para la comparación de las variables se aplicó el Chi-cuadrado para las variables cualitativas y la prueba de t de Student para datos no pareados en las variables cuantitativas. Asimismo, se consideró estadísticamente significativo las comparaciones cuya “p” fuera  $<0,05$ . Dado el escaso tamaño muestral, también se aplicaron pruebas no paramétricas. Se compararon las distribuciones mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney para 2 muestras independientes, que sería el equivalente a la prueba T de Student para variables paramétricas. Para el análisis

multivariado se utilizaron análisis de regresión logística y análisis de regresión múltiple, utilizando para estos análisis siempre variables cualitativas.

### **5.8 Aprobación del estudio.**

La realización de este estudio fue aprobada el 27 de noviembre de 2020, por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia. (Ver Anexo 3).

## VI. Resultados

### 6.1 Características basales del total de la muestra

Como ya hemos explicado anteriormente, la muestra a estudio la dividimos en dos grupos, pacientes que poseen FA y pacientes que no la poseen. De los 35 pacientes incluidos, un 77,50% de los pacientes poseen FA y el 22,50 % no la presentan. (Figura 10)

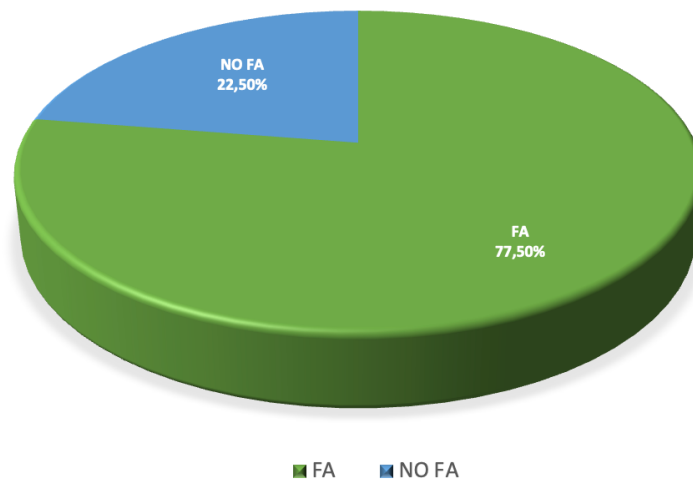


Figura 10: Relación de los pacientes que poseen FA con los que no.

A continuación, en la tabla 1, podemos apreciar las características basales tanto clínicas como demográficas del total de la muestra.

Tabla 1: Características basales del total de la muestra

	Total (N=35)
<b>Demografía</b>	
<b>Sexo (hombre)</b>	19 (54,3%)
<b>Edad</b>	60,86 ± 9,76
<b>&lt;50</b>	4 (11%)
<b>50-59</b>	10 (28%)
<b>60-69</b>	14 (40%)
<b>&gt;70</b>	7 (0,20%)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	
<b>ERC</b>	3 (9%)
<b>DM</b>	4 (11%)
<b>HTA</b>	23 (66%)
<b>DL</b>	19 (54%)
<b>Tabaquismo</b>	5 (14%)
<b>EPOC</b>	2 (6%)
<b>SAOS</b>	9 (26%)
<b>AIT/ICTUS</b>	0 (0%)
<b>Arteriopatía Periférica</b>	0 (0%)
<b>Alcoholismo</b>	3 (9%)
<b>TEP</b>	0 (0%)

ERC: Enfermedad renal crónica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; AIT: Accidente isquémico transitorio; TEP: Tromboembolismo pulmonar.

Por lo que se refiere al sexo podemos observar cómo hay un predominio de hombres sobre mujeres, siendo un 54,3% de la muestra. Respecto a la media de edad, está se sitúa en 60,86 ± 9,76, y el grupo de edad mayoritario es de 60 a 69 años con un 40% del total de la muestra.

De los factores de riesgos analizados, los que destacan por encima de los demás son: la HTA que está presente en un 66% de la muestra, lo cual le hace el factor de riesgo más frecuente,

la dislipemia con un 54% y el SAOS con un 26%. También cabe destacar que AIT/ICTUS, arteriopatía periférica y TEP no estaban en ninguno de los pacientes.

Para describir de manera más precisa la muestra de los casos, se dividieron a los pacientes que poseían FA por el tipo de FA que presentaban en el momento de la ablación. Representando los que poseían FA paroxísticas, por lo cual, en el momento de la ablación se encontraban en ritmo sinusal, y por otro lado, los que poseían FA persistente o persistente, los cuales en el momento de la ablación sí se encontraban en ritmo de FA. Además se calculó el CHA2DVASc, que indica el riesgo de sufrir un ACV y por lo tanto de anticoagular al paciente. Por otro lado, se calculó la escala de HAS-BLED, que calcula el riesgo de sangrado.

Tabla 2: Características de los pacientes con FA

Tipo de FA	
<b>FA paroxística</b>	18 (67%)
<b>FA persistente</b>	8 (30%)
<b>FA permanente</b>	1(4%)
Escala CHA2DS2-VASc	
<b>0</b>	6 (22%)
<b>1</b>	5 (19%)
<b>2</b>	9 (33%)
<b>3</b>	5 (19%)
<b>4</b>	2 (7%)
<b>5-9</b>	0 (0%)
<b>Media</b>	1,70 ±1,23
Escala HAS-BLED	
<b>0</b>	10 (37%)
<b>1</b>	7 (26%)
<b>2</b>	10 (37%)
<b>3-5</b>	0 (0%)
<b>Media</b>	1,00±0,80

La proporción de los tipos de FA es la siguiente: 67% paroxística, 30% persistente y 4% permanente. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes se encontraban en FA paroxística en el momento de la ablación por lo que entraron a ella en ritmo sinusal.

A continuación, se destaca los valores de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc calculados, mostrando como más frecuente una puntuación de 2 con un 33% del total, seguido del 0 con un 22%. Tanto la puntuación de 1 y de 3 representan ambas un 33% del total. Únicamente el 7% presentan una puntuación de 4 y no encontramos pacientes con puntuaciones superiores. La puntuación media total obtenida fue de  $1,70 \pm 1,23$ .

Finalmente, encontramos los valores de la escala HAS-BLED calculados. Encontramos una media de  $1,00 \pm 0,80$ . Los valores más frecuentes son 0 y 2, ambos con un 37% del total. Seguidos de la puntuación de 1 con un 26%. No se encuentran puntuaciones superiores al 3.

## **6.2 Características basales según grupo con FA o sin ella**

En la posterior tabla (Tabla 3), se exponen las principales características basales según el grupo, comparando y destacando las diferencias sustanciales entre las distintas variables a estudio.

Tabla 3: Características basales de la muestra según grupo con/sin FA

	Total (N=35)	FA (N=27)	No FA (N=8)	P value
<b>Demografía</b>				
<b>Sexo (hombre)</b>	19 (54%)	17 (63%)	2 (25%)	0,0583
<b>Edad (años)</b>	60,86 ± 9,76	61,740 ± 10,11	57,875±8,37	0,332
<b>&lt;50</b>	4 (11%)	2 (7%)	2 (25%)	0,169
<b>±50-59</b>	10 (28%)	7(26%)	3 (38%)	0,5245
<b>60-69</b>	14 (40%)	12 (44%)	2 (25%)	0,3241
<b>&gt;70</b>	7 (20%)	6 (22%)	1 (13%)	0,5460
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>				
<b>ERC</b>	3 (9%)	3 (11%)	0 (0%)	0,3241
<b>DM</b>	4 (11%)	3 (11%)	1(13%)	0,9136
<b>HTA</b>	23 (66%)	19 (70%)	4 (50%)	0,2864
<b>DL</b>	19 (54%)	16 (59%)	3 (38%)	0,2779
<b>Tabaquismo</b>	5 (14%)	5 (19%)	0 (0%)	0,1886
<b>EPOC</b>	2 (6%)	2 (7%)	0 (0%)	0,4279
<b>SAOS</b>	9 (26%)	8(30%)	1(13%)	0,3302
<b>AIT/ICTUS</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
<b>ART. PERIF.</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
<b>Alcoholismo</b>	3 (9%)	2 (7%)	1 (13%)	0,7277
<b>TEP</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

ERC: Enfermedad renal crónica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; AIT: Accidente isquémico transitorio; TEP: Tromboembolismo pulmonar.

Además, se realizó un gráfico para representar el total de las características basales de la muestra. (Figura 11).

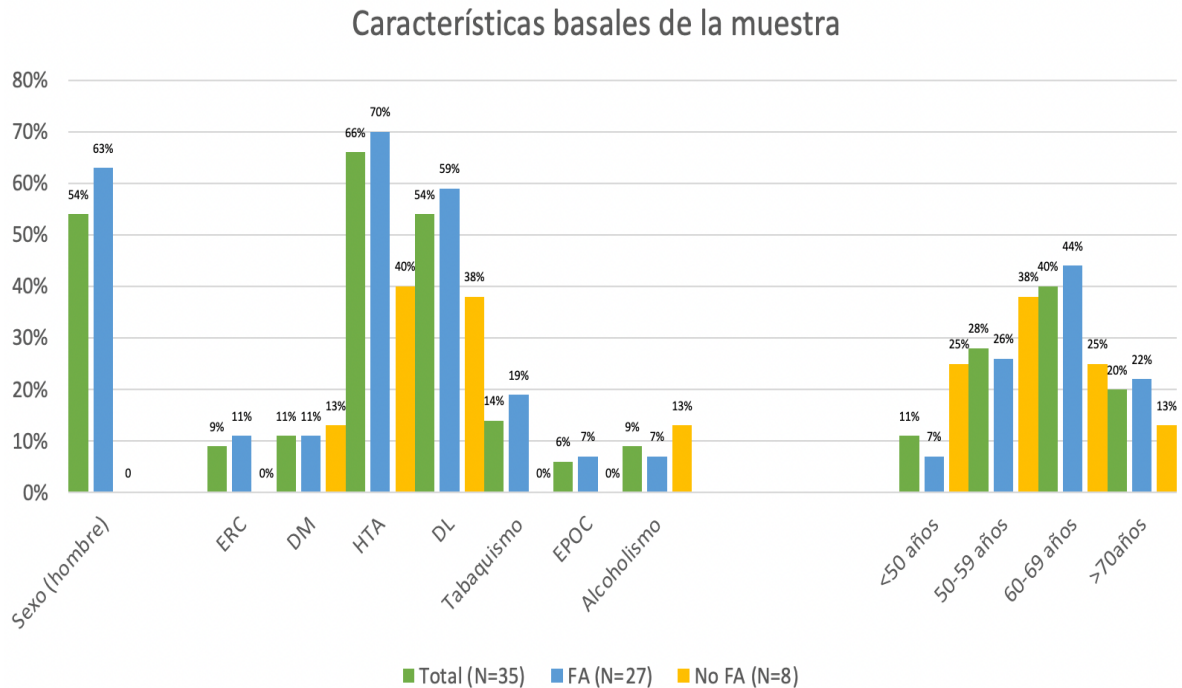


Figura 11: Características basales del total de la muestra y de ambos grupos (FA y controles) por separado.

Respecto a la Tabla 3, el primer dato que se destaca es el sexo. Un 54% de la muestra estaba compuesta por varones (46% eran mujeres). Se apreció una mayor proporción de hombres en el grupo con FA con un 64% mientras que en el grupo de no FA hubo un predominio de mujeres, ya que los hombres solo representaron un 25% del total. Estas diferencias de sexo entre grupos no fueron significativas ( $p=0,058$ ).

Respecto a la edad, la edad media de la muestra fue de  $60,9 \pm 9,8$  años. El grupo de FA presentaba una edad media de  $61,7 \pm 10,1$  años mientras que el grupo control  $57,9 \pm 8,4$  años, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas ( $p=0,332$ ). Además se dividió a los pacientes en grupos etarios (<50, 50-59, 60-69, >70 años) sin tampoco encontrar en estos casos diferencias significativas en ninguno de ellos.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades observamos como la HTA es el factor más frecuente en ambos grupos (70% en pacientes con FA y 50% en



pacientes sin FA, con una p de 0,28). El segundo en frecuencia, también coincide en ambos grupos, y se trata de la dislipemia (59% en FA y 30% en no FA con una p de 0,2779). Por el lado opuesto, factores como TEP, AIT y arteriopatía periférica no se encuentra en ninguno de los dos grupos. Al igual que la edad no se encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa en algún factor de riesgo, por lo que ambos grupos presentan factores de riesgo similares.

### **6.3 Parámetros analíticos convencionales según grupo con FA o control**

En la siguiente tabla, encontramos los parámetros analíticos convencionales analizados de manera individual, comparando los pacientes con FA y los pacientes control.

Tabla 4: Contraste entre los parámetros analíticos

	Total (N=35)	FA (N=27)	No FA (N=8)	P value
<b>Parámetros analíticos</b>				
Hemoglobina(g/dL)	13,70 ± 1,70	13,80±1,65	12,95±0,82	0,316
Plaquetas (L)	183,00x10 <sup>9</sup> ± 55,50 x10 <sup>9</sup>	174,00 x10 <sup>9</sup> ± 48,50 x10 <sup>9</sup>	205,50 x10 <sup>9</sup> ± 33,75 x10 <sup>9</sup>	0,0542
INR	1,09±0,15	1,09±0,12	1,04±0,17	0,718
Hb1Ac (%)	5,50±0,30	5,00±0,35	5,55±0,25	1,021
GOT (U/L)	22,00±4,00	22,00±4,50	21,00±2,50	0,345
GPT (U/L)	18,50±8,75	19,00±8,50	15,00±7,00	0,394
GGT (U/L)	24,00±24,00	26,00±24,50	20,00±8,00	0,355
FA (U/L)	58,00±19,75	58,00±19,00	65,00±13,50	0,421
Bilirrubina (mg/dL)	0,66±0,30	0,67±0,35	0,59±0,24	0,215
Creatinina (mg/dL)	0,81±0,20	0,84±0,22	0,74±0,08	0,008
Urea (mg/dL)	38,00±10,50	39,00±10,50	24,50±13,75	0,047
FG (mL/min/m <sup>2</sup> )	88,54±7,52	87,86±9,13	90,00±2,54	0,224
Proteínas (g/dL)	6,40±0,45	6,40±0,50	6,35±0,33	1,015
Albúmina (g/dL)	3,90±0,40	3,80±0,40	4,00±0,35	0,108
Ácido Úrico (mg/dL)	5,55±2,65	6,10±2,85	5,00±1,10	0,337
CT (mg/dL)	183,50±47,50	180,00±47,50	212,00±25,50	0,007
LDL (mg/dL)	125,00±38,50	121,00±47,00	134,00±20,00	0,084
TSH (μUI/mL)	2,08±1,82	2,30±1,96	1,77±0,94	0,551

INR: Índice internacional normalizado; Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada; GOT: glutámico oxalacético transaminasa; GPT: Glutámico pirúvica transaminasa; GGT: Gama-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; FG: Filtrado glomerular; CT: Colesterol total; LDL: Colesterol unido a Lipoproteína de Baja Densidad; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

En relación con los parámetros no específicos de inflamación de la analítica, la mayoría son estadísticamente no significativos. La creatinina, con una media en pacientes con FA de  $0,84\pm 0,22$  mg/dL y en pacientes sin FA  $0,74\pm 0,08$  mg/dL siendo una diferencia estadísticamente significativa con una p de 0,008. En cuanto a la urea, también encontramos diferencias estadísticamente significativas con una p 0,047, con valores en pacientes con FA de  $39,00\pm 10,50$  mg/dL y en pacientes sin FA  $24,50\pm 13,75$  mg/dL. Por lo que parámetros ambos renales difieren en relación con la FA. Para terminar, cabe mencionar otra diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol con una media en pacientes con FA de  $180,00\pm 47,50$  mg/dL a diferencia de los pacientes sin FA con  $212,00\pm 25,50$  mg/dL, observando en este caso niveles más altos en pacientes sin FA.

Aparte tampoco se encontraron diferencias significativas cuando las variables cuantitativas descritas en la Tabla 4 fueron analizadas en su forma dicotómica (que posteriormente se utilizarían para el análisis multivariante). Para ver los resultados de estas variables consultar el anexo 2.

#### **6.4 Parámetros analíticos inflamatorios según grupo con FA o control**

Finalmente, los parámetros inflamatorios incluidos en el estudio fueron leucocitosis, LDH, NT-proBNP, PCR y Ag125 (Tabla 5). Los cuales se compararon los valores de ambos grupos con FA y sin FA.

Tabla 5: Contraste entre los parámetros analíticos inflamatorios por grupos

	Total (N=35)	FA (N=27)	No FA (N=8)	P value
<b>Parámetros inflamatorios</b>				
Leucocitos (L)	5,50x10 <sup>9</sup> ± 2,15x10 <sup>9</sup>	5,40 x10 <sup>9</sup> ± 2,00 x10 <sup>9</sup>	5,90 x10 <sup>9</sup> ± 2,23 x10 <sup>9</sup>	0,968
Leucocitosis	0	0	0	-
Neutrófilos (L)	3,20x10 <sup>9</sup> /L± 1,70x10 <sup>9</sup> /L	3,30x10 <sup>9</sup> /L± 1,70x10 <sup>9</sup> /L	3,05x10 <sup>9</sup> L± 0,90x10 <sup>9</sup> /L	0,230
Neutrofilia	0	0	0	-
Linfocitos (L)	1,50x10 <sup>9</sup> /L± 0,55x10 <sup>9</sup> /L	1,40x10 <sup>9</sup> /L± 0,65x10 <sup>9</sup> /L	1,80x10 <sup>9</sup> /L± 0,65x10 <sup>9</sup> /L	0,135
Linfocitosis	0	0	0	-
Monocitos (L)	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,03x10 <sup>9</sup> /L	0,157
Monocitosis	0	0	0	-
Eosinófilos	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,03x10 <sup>9</sup> /L	0,953
Eosinofilia	0	0	0	-
Basófilos (L)	0,00x10 <sup>9</sup> /L± 0,00 x10 <sup>9</sup> /L	0,00x10 <sup>9</sup> /L± 0,00 x10 <sup>9</sup> /L	0x10 <sup>9</sup> /L± 0,03x10 <sup>9</sup> /L	0,798
Basofilia	0	0	0	-
LDH (U/L)	342,00±70,50	337,50±88,75	354,00±54,50	0,382
LDH elevado	19 (54%)	14 (52%)	5 (63%)	0,595
NT-proBNP (pg/mL)	336,60±468,83	370,50±508,40	113,50±240,55	0,216
NT-proBNP alto	23 (65%)	20 (74%)	3 (38%)	0,056
PCR (mg/dL)	0,10±0,15	0,10±0,10	0,25±0,13	0,064
PCR alta	5 (14%)	3 (11%)	2 (25%)	0,209
Ag125 (UI/mL)	8,00±6,00	8,00±6,75	9,00±4,50	1,00
Ag125 alto	0	0	0	-

LDH: Lactato deshidrogenasa; NT-proBNP: N-terminal del péptido natriurético tipo B;

PCR: Proteína C reactiva; Ag125: Antígeno carbohidrato 125.

Al comparar los valores basales de los grupos con FA y sin FA, ninguno de ellos presentó diferencias estadísticamente significativas, siendo los valores además muy similares entre ambos grupos.

No obstante, el valor medio del NT-proBNP sí fue mayor en el grupo de FA ( $370,50 \pm 508,40$  pg/ml) que en el grupo sin FA ( $113,50 \pm 240,55$  pg/ml), si bien tampoco las diferencias alcanzaron la significación estadística. Al analizar este parámetro como variable dicotómica se encuentra aumentado respecto a su valor de referencia en el 74% de los pacientes con FA, mientras que en el 38% de los controles.

Por lo contrario, observamos niveles más elevados de leucocitos en los controles  $5,90 \times 10^9/L \pm 2,23 \times 10^9/L$ , no llegando estos a los niveles de leucocitosis. Teniendo en cuenta los valores absolutos en ambos grupos de neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y basófilos tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas ya que todos los valores se encuentran dentro de los rangos de la normalidad. Lo mismo sucede con los niveles de LDH, en pacientes los controles encontramos niveles de  $354,00 \pm 54,50$  U/L, en comparación con los pacientes con FA  $337,50 \pm 88,75$  U/L.

Al igual en los pacientes con FA encontramos unos niveles de PCR de  $0,10 \pm 0,10$  mg/dL y en los controles niveles más elevados,  $0,25 \pm 0,13$  mg/dL. Finalmente los niveles de Ag125 de los pacientes con FA es de  $8,00 \pm 6,75$  UI/mL a diferencia de los controles que presentan niveles mayores con  $9,00 \pm 4,50$  UI/mL. Todas estas diferencias no son estadísticamente significativas.

De estos parámetros a pesar de estar más elevados en los controles, los niveles de leucocitos y Ag125 se encuentran dentro de los rangos de normalidad. En los controles los niveles de LDH y PCR estaban aumentados en el 63% y 25% respectivamente y en el 52% y 11% pacientes con FA, sin que estas diferencias fueran relevantes ni estadísticamente significativas.

### 6.5 Análisis multivariado: regresión logística y análisis de correspondencia múltiple

Para completar el análisis estadístico de los resultados, se llevaron a cabo varios análisis multivariantes. Se realizó en primer lugar un análisis multivariado de regresión logística (Tabla 6) utilizando los 3 principales parámetros inflamatorios (NT-proBNP, LDH y PCR) analizados en el estudio, sin que ninguno de ellos fuera estadísticamente significativo.

Tabla 6: Análisis de regresión logística para presencia de FA

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
LDH	-0,18	0,89	0,04	1	0,84	0,83	0,14	4,78
NT-proBNP	1,54	0,88	3,08	1	0,08	4,65	0,83	25,86
PCR	-0,99	1,09	0,82	1	0,36	0,37	0,04	3,15
Constante	0,63	0,86	0,53	1	0,47	1,88	-	-

Por último, se realizó un análisis de correlación múltiple (Figura 12) para analizar el peso de todas las variables estudiadas. Como se muestra en la figura, ninguna de las variables permitía agrupar a los pacientes según tuvieran FA o no, ya que se observa visualmente en la figura que los puntos de la gráfica para cada grupo no se separan como consecuencia de alguna de las variables.

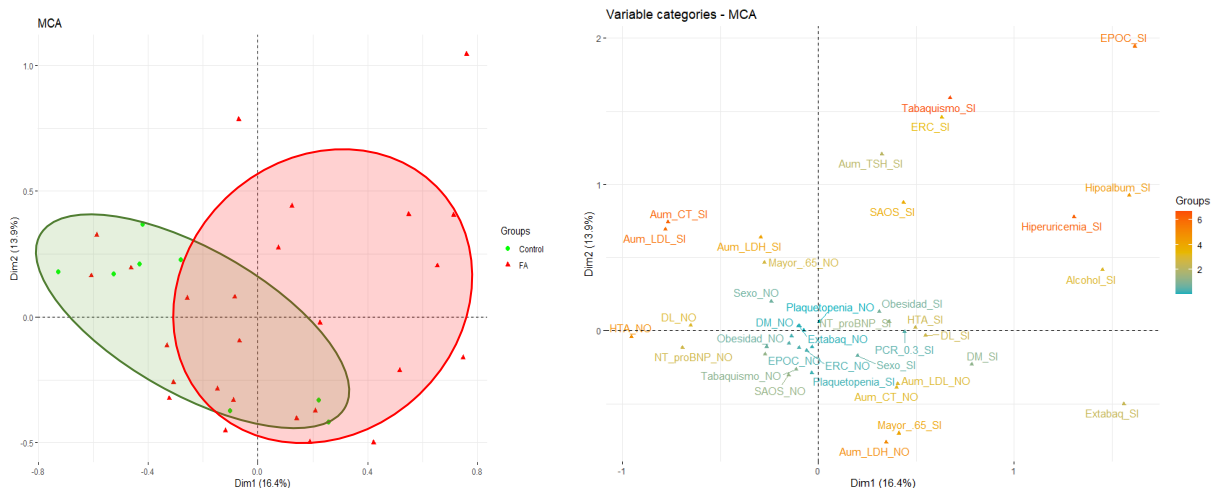


Figura 12: Gráfico de análisis de correspondencia múltiple para la presencia de FA.

## VII. Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido la falta de potencia de los marcadores inflamatorios habituales empleados en la práctica clínica para detectar diferencias en los pacientes con FA respecto a los controles que nos permitan detectar el estado inflamatorio de los primeros. Vamos a analizar a continuación, las características basales de la muestra empleada en nuestro estudio junto a las tendencias de los parámetros analíticos no inflamatorios recogidos. Para terminar analizaremos individualmente los parámetros inflamatorios analíticos recogidos con sus principales hallazgos.

### 7.1 Características basales de la muestra y parámetros no inflamatorios

En nuestra muestra, cabe destacar que hemos podido observar un predominio de hombres, 64% del total de los pacientes con FA, en comparación con las mujeres las cuales predominaron en el grupo control. Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas aunque el valor del p se encuentra cercano ( $p=0,058$ ), por lo que se podría esperar que este valor fuese significativo si ampliásemos el tamaño muestral. Este resultado apoya lo que menciona la Sociedad Europea de Cardiología en la guía del año 2020, con una mayor incidencia de FA en los pacientes del sexo masculino.<sup>4</sup> Numerosos estudios muestran como en el sexo masculino la incidencia de FA es mayor, tomando como ejemplo, los estudios de Framingham y ATRIA, ambos concluyeron que la FA era más frecuente en varones.<sup>57</sup>

En relación con los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades encontramos de manera homogénea en nuestra muestra los cuales son descritos como factores de riesgo en los pacientes con FA. El grupo control resultó también ser bastante homogéneos en relación a estos, ya que exhibió una distribución similar, con lo que ambas muestras son comparables en relación a ellos. La HTA es el factor más frecuente en ambos grupos (70% en pacientes con FA y 50% en pacientes sin FA, con una p de 0,28). El segundo en frecuencia, también coincide en ambos grupos, y se trata de la dislipemia (59% en FA y 30% en no FA con una p de 0,2779). Por el lado opuesto, factores como TEP, AIT y arteriopatía periférica no se encuentra en ninguno de los dos grupos. Al igual que la edad no se encuentra ninguna

diferencia estadísticamente significativa en algún factor de riesgo, por lo que ambos grupos presentan factores de riesgo similares. Numerosos son los estudios que comparten estos como factores de riesgo para desarrollar una FA. Podemos destacar que Krahn AD concluyó en su estudio que incluían a 3.982 pacientes que la tasa de fibrilación auricular aumentó 1,42 veces en hombres con antecedentes de hipertensión.<sup>6</sup> Por lo que nuestro estudio, a pesar de tener un tamaño muestral muy inferior al resto de la mayoría de estudios, se observa lo mismo.

En relación a los parámetros no inflamatorios de la analítica no hemos encontrado diferencias clínicamente relevantes, con lo cual, las muestras son también comparables en relación a estos. Las únicas diferencias que se han observado en ambos grupos son, por un lado, los niveles de urea y creatinina los cuales se encuentran elevados en los pacientes con FA, resultando una diferencia estadísticamente significativa en relación a los controles (p de 0,047 y de 0,008 respectivamente). Del mismo modo, en los niveles de colesterol encontramos diferencias significativas (p de 0,007), estos también se encuentran elevados más elevados pacientes con FA. A pesar de ello, las ligeras diferencias detectadas en estos parámetros no tienen relevancia en la clínica.

## **7.2 Variables analíticas inflamatorias**

### **7.2.1 Diferencias de los niveles de leucocitos en relación con la fibrilación auricular.**

En lo que respecta a los niveles de leucocitos, no hemos detectado en los análisis univariado y multivariado un aumento de estos niveles en los pacientes que padecen fibrilación auricular en comparación a los pacientes que no la padecen.

Nuestro estudio muestra que los pacientes que fueron diagnosticados fibrilación auricular mostraron una tendencia no significativa a presentar valores de leucocitos más elevados. Por el contrario, observamos que este parámetro se encuentra un poco más elevado en los controles que en los pacientes con FA, con niveles de  $5,90 \times 10^9/L \pm 2,23 \times 10^9/L$  y  $5,40 \times 10^9/L \pm 2,00 \times 10^9/L$  respectivamente. Ambos valores se encuentran dentro del rango de la



normalidad. Si observamos la fórmula leucocitaria desglosada en neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y basófilos también encontramos que se encuentran en ambos grupos dentro de los rangos de normalidad sin diferencias estadísticamente significativas.

Chen P y cols, al igual que en nuestro estudio, no observaron diferencias en los niveles de leucocitos cuyos niveles también observaron. Realizaron un estudio secuencial de 126 pacientes con FA paroxística programados para tratamiento farmacológico de control del ritmo y 120 sujetos de la misma edad y género en ritmo sinusal. Recogieron muestras de sangre periférica y datos clínicos durante la primera evaluación y observaron que el recuento total de glóbulos blancos, el recuento de monocitos, el recuento de linfocitos, el recuento de basófilos, la proteína C reactiva sérica y el diámetro telediastólico del VI no difirieron.<sup>51</sup>

Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, sí que hallaron diferencias en el recuento de eosinófilos periféricos, el recuento de neutrófilos y el diámetro de la aurícula izquierda fueron significativamente más altos en los pacientes con FA que en los controles. De forma interesante, en su análisis univariante encontraron que existía una relación estadísticamente significativa entre el recuento de eosinófilos y la recurrencia de FA y en su análisis multivariante el recuento de eosinófilos fue predictor independiente de recurrencia de FA durante la terapia con fármacos antiarrítmicos.<sup>51</sup> No obstante, hay que señalar que los niveles de eosinófilos en el grupo con recurrencias comparado con el grupo sin ellas ( $0.25 \pm 0.1$  frente a  $0.22 \pm 0.1 \times 10^9/L$ ) puede ser estadísticamente significativo cuando se analiza en una gran muestra ( $p=0.04$ ), pero la aplicación práctica de este hallazgo parece poco consistente, como los mismos autores reconocen.

Por otro lado, Misialek JR y cols estudiaron casos incidentes de FA en 14.500 sujetos sin FA al inicio del estudio, y sí encontraron a diferencia de los mencionados anteriormente, un mayor recuento total de glóbulos blancos y su diferencial (neutrófilos, monocitos y eosinófilos) asociados positivamente con un mayor riesgo de fibrilación auricular de forma independiente, sin embargo, hallaron que los linfocitos se asociaban inversamente con la fibrilación auricular.<sup>58</sup> Este estudio difiere del nuestro en que los pacientes no poseían FA al inicio del estudio, por lo que no podemos demostrar si nuestros pacientes previamente

hubiesen poseído estos parámetros aumentados y hubiesen disminuido con la evolución de la FA.

Obviamente, la diferencia del tamaño muestral de nuestro estudio (30 pacientes) en comparación con los mencionados anteriormente (126 y 14.500 respectivamente) podría justificar las diferencias entre estudios. A pesar de haber obtenido resultados similares a los de Chen P y cols en relación a los leucocitos, no encontramos diferencias tal y como ellos obtienen en el resto de la fórmula leucocitaria. Además, nuestro estudio difiere también del anterior mencionado en que en nuestra muestra tiene pacientes con diferentes edades y género lo cual puede influir en el resultado.

### **7.2.2 Diferencias de los niveles de LDH en relación con la fibrilación auricular**

Continuando con los parámetros analíticos de inflamación, en lo que respecta a los niveles de LDH, no hemos detectado en los análisis univariado y mutivariado un aumento de estos niveles en los pacientes que padecen fibrilación auricular en comparación a los pacientes que no la padecen.

Nuestro estudio muestra que los pacientes que fueron diagnosticados de fibrilación auricular no muestran una tendencia significativa a presentar niveles más elevados de LDH en comparación con los controles. Por el contrario, estos niveles se encuentran más elevados en los controles con niveles de  $354,00 \pm 54,50$  U/L en comparación con los pacientes con FA con niveles de  $337,50 \pm 88,75$  U/L. Con ello, ambos grupos presentaron unos niveles de LDH por encima de los valores de normalidad con una media  $342,00 \pm 70,50$  U/L.

No hemos encontrado estudios que comparen este parámetro para poder contrastar los resultados.

### **7.2.3 Diferencias de los niveles de NT-proBNP en relación con la fibrilación auricular.**

Al igual que los niveles de LDH, el nivel de NT-proBNP se encuentra por encima de los valores de normalidad con una media de  $336,60 \pm 468,83$  pg/mL. A pesar de ello, no hemos detectado en los análisis univariado y multivariado un aumento de estos niveles estadísticamente significativo en los pacientes que padecen fibrilación auricular en comparación a los pacientes que no la padecen. Sin embargo en este caso, sí se puede observar una tendencia de niveles más altos en los pacientes con fibrilación auricular con una media de  $370,50 \pm 508,40$  pg/mL en comparación con los controles ( $113,50 \pm 240,55$  pg/mL).

Este parámetro analítico ha sido uno de los más estudiados, en los cuales se evalúa la evolución de la fibrilación auricular en relación con el NT-proBNP. Solheim E. y cols, realizaron un estudio con 38 pacientes programados, al igual que nosotros, para ablación de FA. EL objetivo era la demostración de la relación entre la carga de arritmia, el volumen auricular izquierdo y péptido natriurético tipo B N-terminal al inicio y después de un seguimiento a largo plazo de la ablación de la fibrilación auricular. En el estudio publicaron que el NT-pro-BNP se correlacionaba con el volumen auricular izquierdo y la carga de arritmia en pacientes con FA y tanto NT-pro-BNP como el volumen auricular izquierdo disminuyen significativamente después de una ablación con éxito. Además, describieron que una disminución de NT-pro-BNP  $>25$  % del valor inicial podría ser útil como marcador del éxito de la ablación.<sup>50</sup> Del mismo modo, Dilaveris P y cols concluyeron que después de una ablación con éxito, los niveles de NT-proBNP mostraban una marcada disminución en los pacientes con FA y que también se puede utilizar para evaluar la probabilidad de recurrencia ya que observaron que la reducción de más del 25 % con respecto al valor inicial tenía una sensibilidad de 0,6 y una especificidad de 0,89 para predecir las recurrencias.<sup>59</sup>

Li J, Solus y cols, que además de estudiar los niveles de NT-proBNP en pacientes con FA, emplearon otros marcadores más específicos de inflamación, también obtuvieron unos niveles elevados NT-proBNP de forma independiente con la FA de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).<sup>60</sup>

Además, los niveles de NT-proBNP también se han empleado como predictores de remodelado auricular en la población general, lo que podría contribuir a un mayor desarrollo de FA debido a este remodelado. Ravassa S y cols, estudiaron a 27 sujetos de una población general y realizaron mediciones de estructura y función ecocardiográfica de la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, cuantificación de troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT), NT-proBNP y biomarcadores de recambio de colágeno tipo I y III. Observaron que la remodelación subclínica del ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda se asociaba con hs-cTnT y que, en combinación con NT-proBNP, hs-cTnT mostraba una utilidad diagnóstica incremental sobre los factores de riesgo convencionales. Ambos biomarcadores se asociaron con biomarcadores de recambio de colágeno tipo I. Por lo tanto, se puede concluir con estos resultados que los biomarcadores de la microlesión de los cardiomiocitos y el estrés hemodinámico pueden estimular los mecanismos relacionados con la fibrosis y facilitar el diagnóstico de la remodelación y disfunción subclínica de la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo en la población general.<sup>61</sup> Con lo cual, se respalda nuestra conclusión que si suceden fenómenos de inflamación en la FA, sin embargo estos pueden ser detectados con parámetros más sensibles de esta y la falta de potencia de los analizados en nuestro estudio.

Por todo lo mencionado, a pesar de no haber sido las diferencias estadísticamente significativas, podríamos decir que la tendencia de los niveles de NT-proBNP es clara a ser mayor en los FA y por lo tanto aumentando nuestro tamaño muestral, poder llegar a encontrar diferencias estadísticamente significativas y apoyar los resultados del resto de estudios mencionados. Al igual que algunos estudios mencionados anteriormente, nuestros pacientes fueron sometidos a una ablación, sin embargo no tuvimos la posibilidad de evaluar los niveles de NT-proBNP después de esta, ni de hacer un seguimiento posterior. Por lo tanto no hemos podido emplearlo como factor pronóstico de recurrencia tal y como han demostrado Eivind Solheim o Polychronis Dilaveris y apoyar sus estudios.<sup>59,50</sup>

### **7.2.4 Diferencias de los niveles de PCR en relación con la fibrilación auricular.**

En último lugar, mencionar al parámetro analítico de la PCR. En relación con este, no hemos detectado en los análisis univariado y multivariado un aumento de estos niveles en los pacientes que padecen fibrilación auricular en comparación a los pacientes que no la padecen.

En cuanto a los niveles de PCR, nuestro estudio muestra que los pacientes que fueron diagnosticados fibrilación auricular mostraron una tendencia no significativa, con un p valor de 0,064, a presentar valores de PCR más elevados respecto a los pacientes que no fueron diagnosticados de ellos. De manera opuesta, los valores de PCR en pacientes con FA fueron de una media de  $0,10 \pm 0,10$  mg/dL y los niveles de los pacientes control de una media incluso mayor de  $0,25 \pm 0,13$  mg/dL. Además, se detectaron que ambos valores se encuentran dentro del rango de la normalidad con una media de  $0,10 \pm 0,15$  mg/dL.

Sin embargo, otros autores sí que encontraron diferencias en relación a este parámetro en pacientes con fibrilación auricular. Chung MK y cols realizaron un estudio de casos y controles, en el cual compararon los niveles de la PCR en 131 pacientes con arritmias auriculares la PCR en 71 pacientes control. Los niveles de la PCR fueron mayores en los pacientes con arritmia que en los de control obteniendo una mediana de 0,21 mg/dL frente a 0,096 mg/dl con un valor de  $p < 0,001$ . Obtuvieron que los pacientes con FA 24 horas antes del muestreo tenían PCR con niveles más altos que los pacientes con poseían FA, con diferencias estadísticamente significativas. Además, los pacientes con FA persistente tenían una PCR más alta (0,34 mg/dL) que los pacientes con FA paroxística también con diferencias estadísticamente significativas y ambos grupos tenían niveles de PCR más altos que los controles.<sup>62</sup>

También en contraposición a nuestro estudio, Dionyssios I. Leftheriotis y cols estudiaron los niveles de PCR además de otros parámetros en pacientes con FA. Seleccionaron a 268 pacientes con FA y evaluaron los niveles circulantes de proteína C-reactiva de alta sensibilidad, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, molécula de adhesión celular soluble 1 (sICAM-1), molécula de adhesión vascular soluble 1 (sVCAM-1), malondialdehído (MDA) y

nitrotirosina (NT) antes, 1 h, 24 h, 1, 2, 4 y 6 semanas después de la cardioversión. Con ello determinaron que se encuentran marcadores aumentados de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con FA sola, lo que implica que la inflamación y el estrés oxidativo pueden estar asociados con la presencia de la propia arritmia. Además los niveles PCR y los otros marcadores; TNF- $\alpha$ , sICAM-1, MDA y NT eran más altos en pacientes con recurrencia persistente de FA que en aquellos sin, mientras que los niveles de IL-6 estaban igualmente elevados en los dos subgrupos.<sup>63</sup>

Cabe destacar que todos los estudios mencionados anteriormente, empleaban un numeroso número de pacientes 131 y 268 respectivamente, en comparación a nuestro estudio en el que únicamente se pudieron incluir a 35 pacientes, lo cual podría haber interferido en la obtención de los diferentes resultados. Y tal y como se ha mencionado anteriormente, con estos estudios podemos observar que la relación entre la FA y la inflamación se muestra con parámetros más específicos que los empleados en la práctica clínica habitual como TNF- $\alpha$ , sICAM-1, MDA y NT entre otros.

### **7.3 Limitaciones**

Como todo estudio realizado hasta el momento, el nuestro, también tiene ciertas limitaciones. Al tratarse de un estudio transversal tiene una limitación importante es la falta del seguimiento de los pacientes, por lo que los mismos pacientes podrían ser observados en otro momento y obtener resultados diferentes. Ni tampoco nos permite establecer relaciones causales entre variables.

En segundo lugar, un estudio con estas características no se escapa del sesgo de información. La obtención de los datos se llevó a cabo mediante los informes de la especialidad de cardiología, pudiendo caer en este sesgo por la diferencia entre profesionales a la hora de plasmar la información de cada paciente o incluso la omisión de algún antecedente clínico o analítico de los pacientes y por lo tanto alguna de las variables estudiadas hayan sido alteradas. En consecuencia, como solución a estos problemas, en el proceso de búsqueda y análisis de la información se completó, en caso de ser necesario, mediante la revisión de la

historia clínica resumida de Abucasis y diferentes informes y pruebas realizadas por del resto de especialidades.

De igual forma, el procedimiento de selección de la muestra podría considerarse un posible sesgo. Durante la pandemia del 2021/2022 no se pudieron realizar la cantidad de ablaciones que en un principio estaban propuestas con lo cual el tamaño muestral quedó bastante reducido, y que con ello los resultados no se puedan extrapolar al resto de la población con FA. Del mismo modo, otro sesgo en la selección de los pacientes y que puede considerarse una limitación viene derivada de que la totalidad de la muestra haya sido recogida de un solo hospital (monocéntrica). Es por ello que en futuros estudios, debería pasarse de un estudio unicéntrico a uno multicéntrico para lograr un tamaño muestral adecuado. De la misma forma, la diferencia del número de pacientes en el grupo de casos con respecto a los controles también quedó reducida debido a la actual pandemia. En próximos estudios convendría igualar el número de pacientes en ambos grupos. Además, el seguimiento de ambos grupos también quedó dificultado debido a la pandemia.

Finalmente es interesante destacar que, a pesar de que el estudio se ha intentado ajustar a diferentes factores de confusión, sigue tratándose de un estudio transversal el cual posee otro tipo de estudios con mayor evidencia científica.

#### **7.4 Perspectivas futuras. Otros marcadores de inflamación y FA**

Existen algunos trabajos con biomarcadores muy específicos, restringidos al ámbito de la investigación que apoyan el papel de la inflamación en el origen y curso de la FA.

Algunos de ellos se han mencionado anteriormente, como Li J, Solus y cols, que además de estudiar los niveles de NT-proBNP en pacientes con FA, emplearon otros marcadores más específicos de inflamación, como IL-6, IL-8, interleucina 10, TNF-alfa, MCP1, factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) demostrando unos niveles de manera estadísticamente significativa más elevados en la FA<sup>61</sup>. Además de las mencionadas anteriormente otras interleucinas han sido relacionadas con la FA como la interleucina 1  $\beta$ , la que Solheim, E y cols describieron que se encontraba relacionada con la FA producida

por sobrecarga de presión.<sup>50</sup> Otra es la iL-6, la cual según Coppini R y cols publicaron que actuaba como predictora de FA, por lo que se relaciona con el inicio y la perpetuación de la arritmia.<sup>36</sup> También, Karam BS y cols obtuvieron mayores niveles de adipocinas inflamatorias (adiponectina, omentina) y citocinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), sobretodo en pacientes que presentan obesidad. Estas las relacionaron con la alteración en la arquitectura auricular, el enlentecimiento de la transmisión eléctrica ese nivel y con ello mayor riesgo de FA.<sup>44</sup>

Por todo ello, la inflamación acumula cada vez más información sobre la FA, sin embargo esta inflamación es estudiada sobretodo por marcadores específicos inflamatorios. Por lo tanto es necesaria la búsqueda de estos para poder emplearlas tanto en el diagnóstico de la FA como de posibles predictores de éxito sobre los diferentes tratamiento de esta.



## **VIII. Conclusiones**

1. La mayoría de variables analíticas no inflamatorias fueron similares en ambos grupos. Las diferencias en los parámetros renales, creatinina y urea, y colesterol total, han de ser más estudiadas pero parecen más una característica secundaria a la selección de la muestra.
2. En los pacientes con fibrilación auricular, los parámetros inflamatorios clásicos no permiten detectar ningún grado de inflamación, de hecho incluso alguno mostraba valores superiores a los normales más frecuente en el grupo control, pero sin significación estadística.
3. El NT-proBNP sí mostró diferencias llamativas (rozando la significación estadística) en los pacientes con FA respecto de los controles, ( $370,50 \pm 508,40$  vs  $113,50 \pm 240,55$  pg/ml).
4. Dado que la inflamación acumula cada vez más evidencias sobre una influencia relevante en la fibrilación auricular y que salvo el NT-proBNP, los parámetros inflamatorios empleados en la práctica clínica habitual no permiten detectar este efecto, se hace necesaria la búsqueda de nuevos marcadores inflamatorios más sensibles y específicos que nos permitan comprender estas relaciones y sus posibles consecuencias en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con FA.

## **IX. Bibliografía**

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 2N-9N
2. Alireza Sepehri Shamloo, Nikolaos Dargès, Arash Arya GH. Atrial Fibrillation: a review of a modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019;57(2).
3. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso-Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de la Fibrilación Auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67: 259-269.
4. Hindricks G, Potpara T, Dargès N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al; ESC Scientific Document Group. 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
5. Calvo D, Arbelo E, Arribas F, Cosín J, Gámez JM, Jiménez Candil J, et al. Comments on the 2020 ESC/EACTS guidelines for the management of atrial fibrillation. *Revista Espanola de Cardiologia.* 2021 May 1;74(5):378–83.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995; 98: 476-484.
7. Gallagher C. Improving patient outcomes and reducing health care burden—the need for a new paradigm of care delivery for atrial fibrillation. 2019.
8. Shamloo AS, Dargès N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. Vol. 57, *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne.* NLM (Medline); 2019. p. 99–109.
9. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3250-3257.
10. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest* [Internet]. 2018;154(6):34–1424.
11. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. Vol. 120, *Circulation Research.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1501–17.

12. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. In: *Europace*. 2012. p. 528–606.
13. Varinia D, Vega M. FIBRILACION AURICULAR. FISIOPATOLOGIA, MECANISMOS Y ORIGEN FOCAL.
14. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: Practical applications. *European Heart Journal*. 2016 May 21;37(20):1573–81.
15. Tamargo J. La fibrilación auricular.
16. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000; 4: 369-382.
17. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: The Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *American Heart Journal*. 2006 Dec;152(6):1097–103.
18. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, v McMurray JJ. A Population-Based Study of the Long-term Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-up of the Renfrew/Paisley Study. Vol. 113, *Am J Med*. 2002.
19. Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(21):2381-2388.
20. Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation [Internet]. Vol. 94. 2016.
21. Martín A, Merino JL, del Arco C, Martínez Alday J, Laguna P, Arribas F, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. Vol. 56, *Revista Espanola de Cardiologia*. Ediciones Doyma, S.L.; 2003. p. 801–16.

22. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013; 36: 122-133.
23. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109:1509-13.
24. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:661–667.
25. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867.
26. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 239–245.
27. 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.* 2014; 383: 955-962.
28. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: Mechanisms, therapeutics, and future directions. *Comprehensive Physiology.* 2015 Apr 1;5(2):649–65.
29. 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 II: Secondary prevention. Vol. 13, *Europace.* 2011. p. 610–25
30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12: 1360 – 420.

31. Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Janiszewska G. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:561 – 5.
32. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(20):92-2083.
33. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):7-193.
34. Chen MC, Chang JP, Liu WH, Yang CH, Chen YL, Tsai TH et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008;102(7):5- 861.
35. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U, Bertolozzi I, Giabbani B et al. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(16).
36. Coppini R, Santini L, Palandri C, Sartiani L, Cerbai E, Raimondi L. Pharmacological Inhibition of Serine Proteases to Reduce Cardiac Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol*. 2019;10:1420.
37. Van Wagoner DR, Chung MK. Inflammation, Inflammasome Activation, and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(20):2243-2246.
38. Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195-200.
39. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm*. 2018;34(4):394-401
40. Ayoub, K. F., Pothineni, N. V. K., Rutland, J., Ding, Z., and Mehta, J. L. (2017). Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 31 (5–6), 593–608.
41. Zhou X, Dudley SC. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. Vol. 7, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2020
42. Hu, Y. F., Chen, Y.J., Lin, Y.J., and Chen, S.A. (2015). Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol*. 12 (4), 230–243.

43. Goudis, C. A., and Ketikoglou, D. G. (2017). Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int. J. Cardiol.* 230, 293–300.
44. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):120.
45. Linz, D., Hohl, M., Vollmar, J., Ukena, C., Mahfoud, F., and Bohm, M. (2017). Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace* 19 (1), 16–20
46. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60(22):2263-70.
47. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kolyvaki SG, Lyrarakis GM, et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart.* 2008;94(2):200-4.
48. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79(3):495-502.
49. Matsushita N, Ishida N, Ibi M, Saito M, Takahashi M, Taniguchi S, et al. IL- 1 $\beta$  plays an important role in pressure overload-induced atrial fibrillation in mice. *Biol Pharm Bull.* (2019) 42:543–6.
50. Solheim, E.; Off, M.K.; Hoff, P.I.; De Bortoli, A.; Schuster, P.; Ohm, O.J.; Chen, J. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: A marker of reverse atrial remodelling and successful ablation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, 2012, 34, 129-136.
51. Chen P, Chen J, Xie X, Zhu J, Xia L. Eosinophils in patients with lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(8):955-958. doi:10.1111/pace.13146
52. Dai H, Wang X, Yin S, Zhang Y, Han Y, Yang N et al. Atrial Fibrillation Promotion in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2017 ;6(12):7-320
53. Aslam AK, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *Am J Ther.* 2001;8(4):5-303.

54. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5):97-489
55. Choi YJ, Choi EK, Han KD, Park J, Moon I, Lee E et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population- based study. *World J Gastroenterol.* 2019;25(22):2788-2798
56. Pattanshetty DJ, Anna K, Gajulapalli RD, Sappati-Biyyani RR. Inflammatory bowel "Cardiac" disease: Point prevalence of atrial fibrillation in inflammatory bowel disease population. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(5):9-325
57. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Revista Espanola de Cardiologia.* 2013 Jul;66(7):561–5.
58. Misialek JR, Bekwelem W, Chen LY, Loehr LR, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. Association of white blood cell count and differential with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS ONE.* 2015 Aug 27;10(8).
59. Chrysohoou C, Dilaveris P, Antoniou CK, et al. Heart failure study of multipoint pacing effects on ventriculoarterial coupling: Rationale and design of the HUMVEE trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(3).
60. Li J, Solus J, Chen Q, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(4):438-444
61. Ravassa S, Kuznetsova T, Varo N, et al. Biomarkers of cardiomyocyte injury and stress identify left atrial and left ventricular remodelling and dysfunction: A population-based study. *Int J Cardiol.* 2015;185:177-185
62. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(24):2886-2891
63. Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2009;135(3):361-369

## X. Anexos

### 10.1 Valores de normalidad de los parámetros analíticos

Tabla 7: Valores analíticos normales

Parámetro analítico	Valor normalidad
Hemoglobina	12-16 g/dL
Plaquetas	150x10 <sup>9</sup> /L-400x10 <sup>9</sup> /L
INR	1-1.2
Hb1Ac	4-6%
GOT	5-32 U/L
GPT	5-41 U/L
GGT	8-78 U/L
FA	36-92 U/L
Bilirrubina	0,3-1,2 mg/dL
Creatinina	0,7-1,3 mg/dL
Urea	20-40 mg/dL
FG	60-100 mL/min/m <sup>2</sup>
Proteínas	6-8 g/dL
Albúmina	3,5-5,5 g/dL
Ácido Úrico	3,5-7,2 mg/dL
CT	150-200 mg/dL
LDL	0-130 mg/dL
TSH	0,5-4,7 μUI/mL
Leucocitos	4,5x10 <sup>9</sup> /L-11,0x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	1,8x10 <sup>9</sup> /L-7,5x10 <sup>9</sup> /L
Monocitos	0,2x10 <sup>9</sup> /L-0,8x10 <sup>9</sup> /L
Eosinófilos	0,1x10 <sup>9</sup> /L-0x5x10 <sup>9</sup> /L
Basófilos	0/L- 0,1x10 <sup>9</sup> /L
LDH	60-333 U/L
NT-proBNP	0-125 pg/mL
PCR	0-0,3 mg/dL
Ag125	0-46 U/mL

INR: Índice internacional normalizado; Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada; GOT: glutámico oxalacético transaminasa; GPT: Glutámico pirúvica transaminasa; GGT: Gama-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; FG: Filtrado glomerular; CT: Colesterol total; LDL: colesterol unido a Lipoproteína de Baja Densidad; TSH: Hormona estimulante de la tiroides. LDH: Lactato deshidrogenasa; NT-proBNP: N-terminal del péptido natriurético tipo B; PCR: Proteína C reactiva; Ag125: Antígeno carbohidrato 125.



## 10.2 Variables analíticas basales analizadas en forma dicotómica

Tabla 8: Variables analíticas basales analizadas en su forma dicotómica

	Total (N=35)	FA (N=27)	No FA (N=8)	P value
<b>Parámetros analíticos</b>				
Anemia	3 (9%)	3 (11%)	0	0,911
Trombocitosis	0	0	0	-
Trombopenia	5 (14%)	5 (18%)	0	0,67
INR alterado	0	0	0	-
Hiperbilirrubinemia	0	0	0	-
Insuficiencia renal	1 (3%)	1 (4%)	0	0,988
Hipoalbuminemia	3 (9%)	1 (11%)	0	0,911
Hipercolesterolemia	12 (34%)	7 (26%)	5 (63%)	0,055
LDL aumentado	11 (31%)	8 (30%)	3 (38%)	0,674
TSH aumentada	3 (9%)	2 (7%)	1 (13%)	0,234

INR: Índice internacional normalizado; LDL: Colesterol unido a Lipoproteína de Baja Densidad; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

En esta tabla se describen las variables cuantitativas descritas en la Tabla 4 analizadas en su forma dicotómica, las cuales fueron empleadas para el análisis multivariante. Se consideraron los límites analíticos expuestos en la tabla 7 del anexo 10.1.



### 10.3 Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

#### APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 27 de Noviembre de 2020 Proyecto investigación

Título:	Estudio retrospectivo de la influencia en la presentación clínica y en el pronóstico del patrón de expresión de factores pro anti-inflamatorios en pacientes sometidos a ablación de venas pulmonares por fibrilación auricular		
I.P.:	Aurelio Quesada Dorador	Servicio/Unidad	Cardiología

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:153/2020  
 PROTOCOLO: v1.1, 27 de noviembre de 2020  
 Versión de Hoja de información al paciente-Consentimiento informado: 2.0; 10/Julio/2020  
 Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEIm, por tanto se decide su APROBACIÓN

#### COMPOSICIÓN DEL CEIm

**Presidente:** Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)  
**Vicepresidente:** Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)  
**Vocales:**  
 Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)  
 Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)  
 Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)  
 Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)  
 Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Pediatría)  
 Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)  
 Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)  
 Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)  
 Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)  
 Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)  
 Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)  
 Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)  
 Dra. BLASCO SEGURA, PILAR (Especialista en Farmacia Hospitalaria)  
 Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)  
 Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)  
 Dra. OISHI KONARI, MIRIAM NATSUKI (Especialista en Otorrinolaringología)  
 Dr. PEREZ SILVESTRE, JOSE (Especialista en Medicina Interna)  
 Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)  
 Dña. MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)  
 Doña SARMIENTO CABAÑES, Mª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)  
 Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)  
 Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)  
**Secretaría Técnica:** BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)



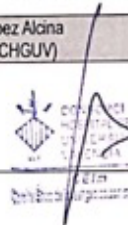
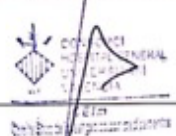
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/CH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 02 de diciembre de 2020

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alaina (Presidente CEIm CHGUV)
 

# Biomarcadores de inflamación en pacientes con fibrilación auricular.

Autora: Elisa Franco Cisneros<sup>1</sup>; Director: Aurelio Quesada Dorador<sup>1,2</sup>; Co-Director: Francisco Javier Quesada Ocete<sup>1,2</sup>

1: Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia España.

2: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

## Introducción

Existen datos de que la inflamación juega un papel relevante en la FA, tanto a nivel de la génesis como de la perpetuación de esta, lo cual se ha investigado en numerosas ocasiones a través de diferentes mecanismos sin aún una explicación clara establecida.

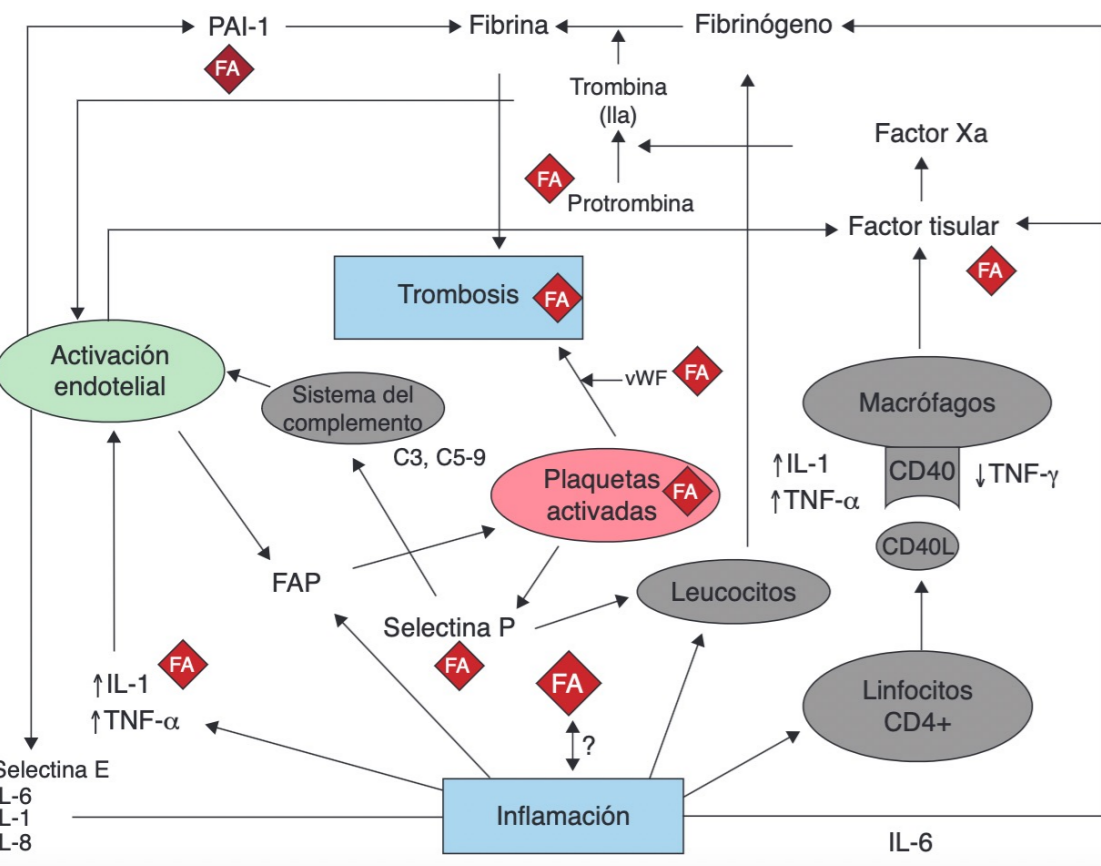


Figura 1: Posibles relaciones entre fibrilación auricular, inflamación y trombosis. Los recuadros de FA indican las áreas donde la fibrilación auricular puede afectar o se ve afectada por los mecanismos que relacionan la inflamación y la trombosis, según lo descrito en el texto. FA: fibrilación auricular; IFN: interferón; IL: interleucina; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; TNF: factor de necrosis tumoral; vWF: factor de von Willebrand<sup>1</sup>

## Hipótesis y Objetivo

- **Hipótesis:** La inflamación parece jugar un papel relevante en los pacientes con fibrilación auricular que puede ser detectado por la elevación de biomarcadores.
- **Objetivo:** Comparar si algún o algunos de los biomarcadores inflamatorios habituales presentan mayores niveles en los pacientes con FA respecto de controles

## Material y Métodos

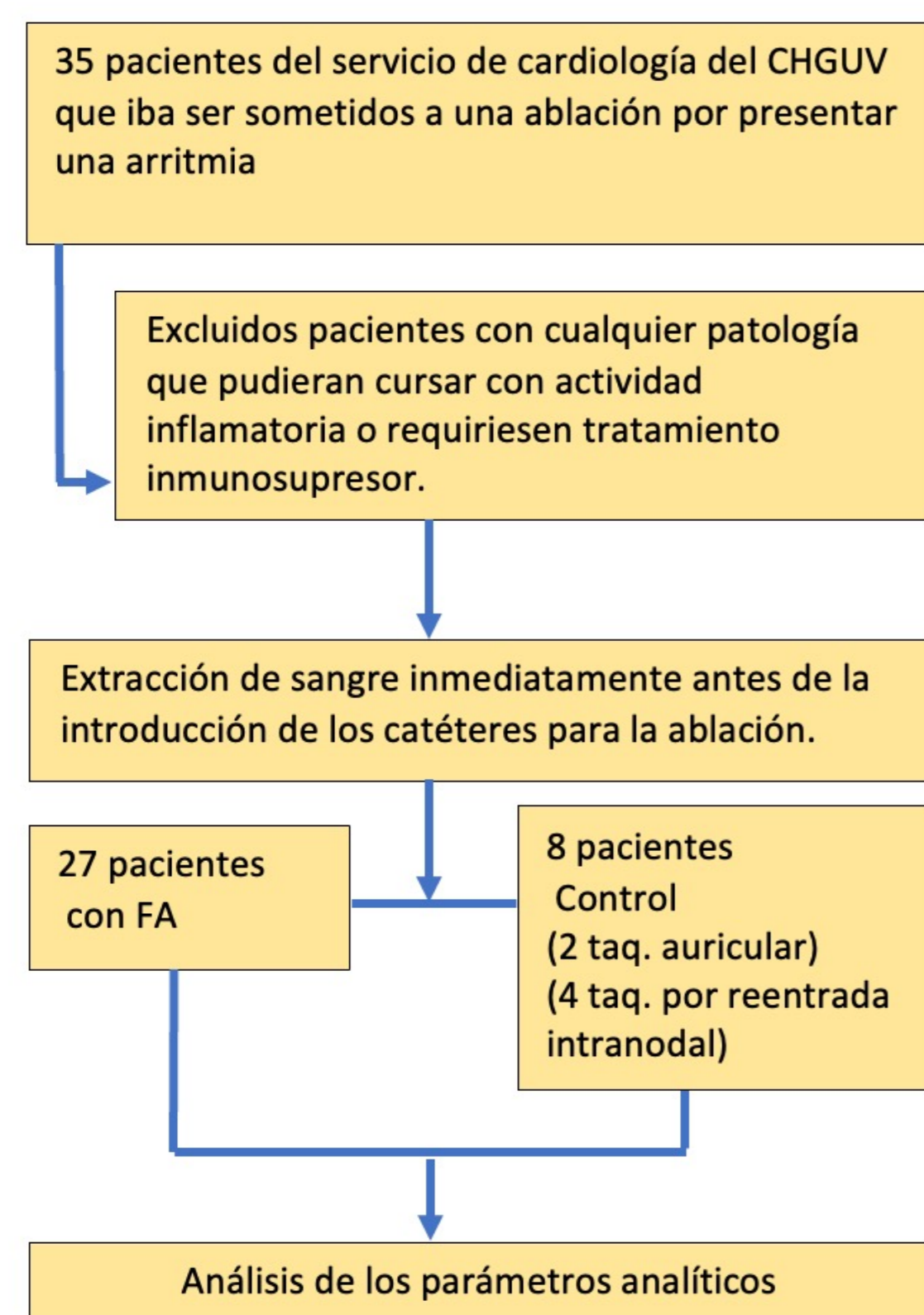


Figura 2: Diagrama de flujo de selección de la muestra

## Resultados

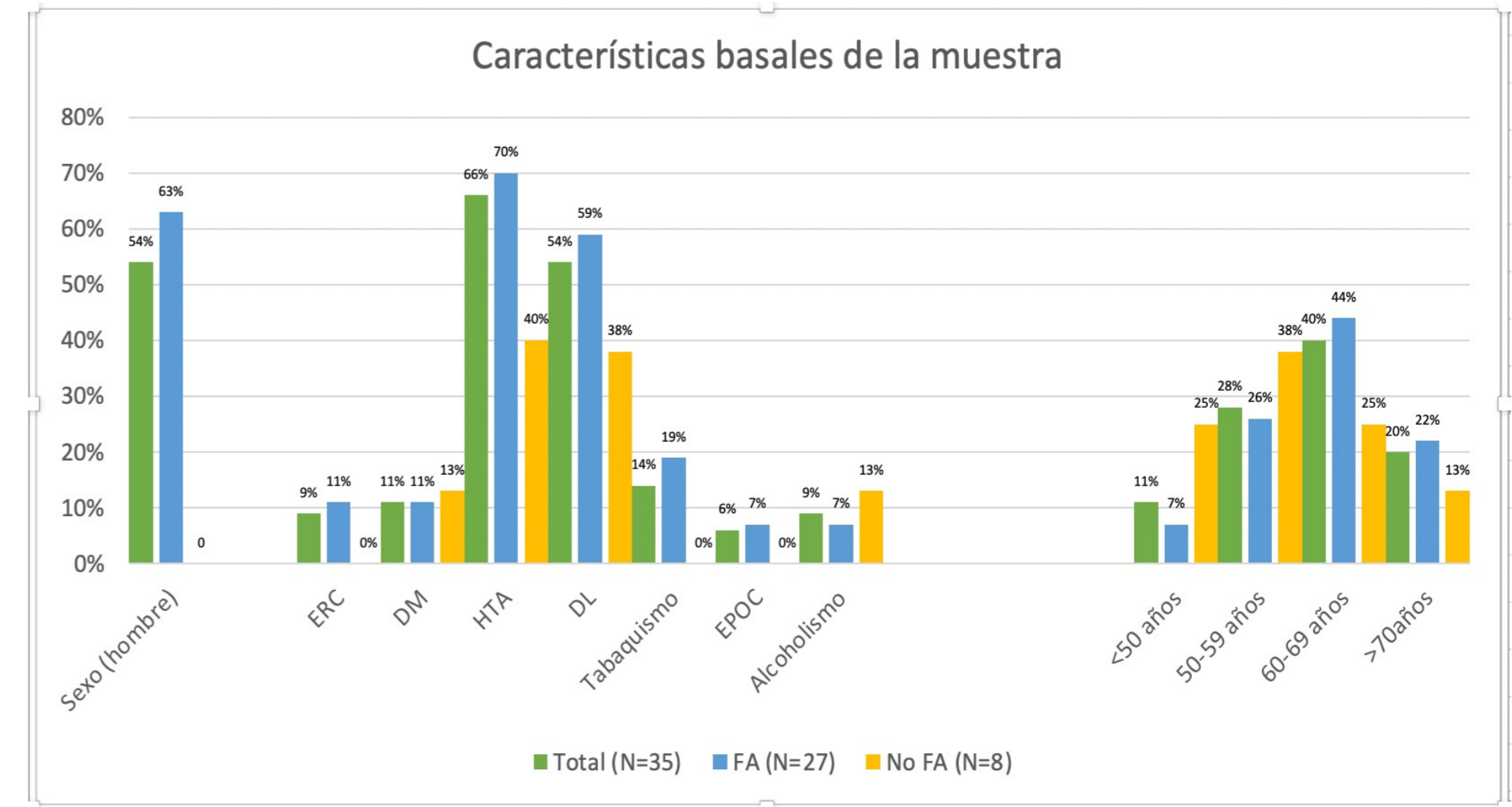


Figura 3: Características basales y factores de riesgo cardiovascular de la muestra estudiada

Ambos grupos poseían características basales similares, excepto los niveles de urea, creatinina y colesterol, a pesar de esto, las diferencias obtenidas en estos marcadores no fueron clínicamente relevantes. En el análisis univariado y multivariado no se detectaron diferencias de parámetros inflamatorios estadísticamente significativas, estando los niveles de leucocitos, fórmula y Ag125 de ambos grupos dentro de los rangos de la normalidad. Incluso algunos como la PCR o LDH fueron superiores en el grupo control. Se mostró una tendencia de los niveles de NT-proBNP mayor en los pacientes con FA. (370,50±508,40 pg/mL vs 113,50±240,55 pg/mL; p=0,216)

	Total (N=35)	FA (N=27)	No FA (N=8)	P value		Total (N=35)	No FA (N=8)	P value
Leucocitos (L)	5,50x10 <sup>9</sup> ± 2,15x10 <sup>9</sup>	5,40 x10 <sup>9</sup> ± 2,00 x10 <sup>9</sup>	5,90 x10 <sup>9</sup> ± 2,23 x10 <sup>9</sup>	0,968	Basófilos (L)	0,00x10 <sup>9</sup> /L± 0,00 x10 <sup>9</sup> /L	0x10 <sup>9</sup> /L± 0,03x10 <sup>9</sup> /L	0,798
Neutrófilos (L)	3,20x10 <sup>9</sup> /L± 1,70x10 <sup>9</sup> /L	3,30x10 <sup>9</sup> /L± 1,70x10 <sup>9</sup> /L	3,05x10 <sup>9</sup> /L± 0,90x10 <sup>9</sup> /L	0,230	LDH (U/L)	342,00±70,50	354,00±54,50	0,382
Linfocitos (L)	1,50x10 <sup>9</sup> /L± 0,55x10 <sup>9</sup> /L	1,40x10 <sup>9</sup> /L± 0,65x10 <sup>9</sup> /L	1,80x10 <sup>9</sup> /L± 0,65x10 <sup>9</sup> /L	0,135	NT-proBNP (pg/mL)	336,60±468,83	113,50±240,55	0,216
Monocitos (L)	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,03x10 <sup>9</sup> /L	0,157	PCR (mg/dL)	0,10±0,15	0,25±0,13	0,064
Eosinófilos	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,05x10 <sup>9</sup> /L	0,10x10 <sup>9</sup> /L± 0,03x10 <sup>9</sup> /L	0,953	Ag125 (UI/mL)	8,00±6,00	9,00±4,50	1,00

Tabla 2: Análisis de parámetros inflamatorios analíticos en pacientes con FA y controles

En el análisis de correlación múltiple (Figura 4) en el que se analiza el peso de todas las variables estudiadas, tal y como se muestra en la figura, ninguna de las variables permitía agrupar a los pacientes según tuvieran FA o no, ya que se observa visualmente en la figura que los puntos de la gráfica para cada grupo no se separan como consecuencia de alguna de las variables.

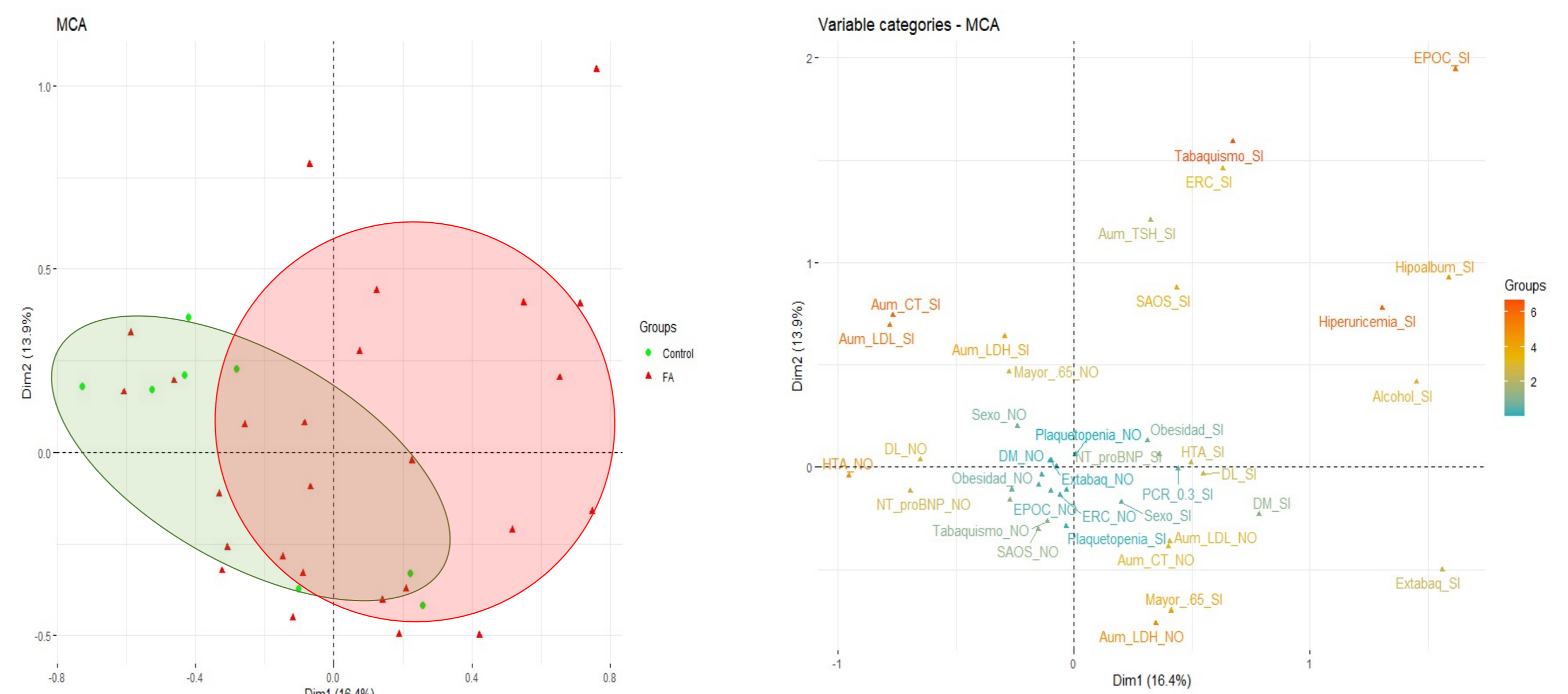


Figura 4: Gráfico de análisis de correspondencia múltiple para la presencia de FA.

## Conclusiones

1. En los pacientes con fibrilación auricular, los parámetros inflamatorios clásicos no permiten detectar ningún grado de inflamación, de hecho incluso alguno mostraba valores superiores a los normales, más frecuente en el grupo control, pero sin significación estadística
2. EL NT-proBNP si mostró diferencias llamativas (rozando la significación estadística) en los pacientes con FA respecto de los controles.
3. Se hace necesaria la búsqueda de nuevos marcadores inflamatorios más sensibles y específicos que nos permitan comprender la relación entre la FA y la inflamación así como sus posibles consecuencias en el diagnóstico y tratamiento de esta.