



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

**TRABAJO FIN DE MÁSTER:
EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA Y EL
PRONÓSTICO QUE CONFIERE LA
ENFERMEDAD VALVULAR EN PACIENTES
CON FIBRILACIÓN AURICULAR**

Alumno: Antonio, Escolar Conesa.

Tutores TFM: Francisco, Marín Ortuño y M.^a Asunción Esteve Pastor.

Tutor Máster: Antonio, García Honrubia.

Curso: 2019/2020

Aspectos preliminares

- **Resumen / palabras clave..... 1**
- **Abstract / keywords..... 2**

Cuerpo del TFM

- **Introducción..... 3**
- **Justificación..... 8**
- **Hipótesis y objetivos..... 9**
- **Material y métodos..... 10**
 - **Diseño, lugar y tiempo de ejecución..... 10**
 - **Sujetos y criterios de inclusión 10**
 - **Criterios de exclusión, tamaño muestral, variables a estudio.....11**
 - **Análisis de eventos, recogida de datos y análisis estadístico.....12**
 - **Dificultades y limitaciones..... 13**
- **Aprobación comité ético..... 13**
- **Plan de trabajo..... 14**
- **Distribución de tareas..... 14**
- **Experiencia del equipo de investigación..... 15**
- **Presupuesto..... 17**
- **Resultados preliminares..... 17**
- **Discusión..... 25**
- **Conclusiones..... 27**

Bibliografía..... 28

Anexos..... 31

RESUMEN:

Introducción /objetivos: Fibrilación auricular y enfermedad valvular están relacionadas y su asociación confiere peor pronóstico. La nueva clasificación European-Heart-Rhythm-Association (EHRA) es más informativa que la tradicional. Clasifica la FA en 3 grupos según la valvulopatía. El grupo EHRA-2 incluye todas las valvulopatías excepto la estenosis mitral moderada/severa reumática y las prótesis mecánicas. EHRA-3 no tiene valvulopatías. El presente trabajo pretende evaluar la frecuencia de valvulopatías y su implicación pronóstica en una cohorte de pacientes con FA no-valvular que iniciaron tratamiento con anticoagulantes y, demostrar la utilidad de la nueva clasificación EHRA. **Métodos:** Registro multicéntrico retrospectivo que incluye 650 pacientes con FANV entre 2016/2018. Se recogieron características clínicas, ecocardiográficas y eventos adversos durante el seguimiento. Se analizaron según grupo EHRA perteneciente. **Resultados:** 402 (61,84%) pacientes EHRA 2 y 268 (38,16%) EHRA 3. Los EHRA 2 son más añosos, tenían más FRCV asociados y su puntuación en las escalas de riesgo era mayor. En eventos adversos, la ICC descompensada y el evento MACE eran significativamente más frecuentes en el grupo EHRA-2 $p<0,001$. En el análisis de supervivencia, se obtuvo un incremento de IC descompensada con una Hazard-Ratio 3,74 (2,38-5,87%) $p<0,001$ en el grupo EHRA-2. El evento CV total (MACE) en el grupo EHRA-2 presentó una HR de 2,72 (1,99-3,71) $p<0,001$. **Discusión y conclusiones:** La prevalencia de afectación valvular en pacientes con FA es elevada. Los pacientes con FA no valvular EHRA 2 presentan peor pronóstico que los EHRA 3. La EHRA valvular heart disease classification podría tener mayor utilidad que la tradicional.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad valvular, fibrilación auricular, anticoagulantes orales, insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT:

Introduction/aim: Atrial fibrillation and valve disease are related and their association confers worse prognosis. The new European-Heart-Rhythm-Association (EHRA) classification is more useful than the traditional one. It classifies AF into 3 groups according to valve disease. The EHRA-2 group includes all valve diseases except moderate/severe rheumatic mitral stenosis and mechanical prostheses. EHRA-3 does not have valve disease. The present work aims to evaluate the frequency of valve disease and its prognostic involvement in a cohort of patients with nonvalvular AF who started treatment with anticoagulants and to demonstrate the utility of new EHRA classification. **Methods:** Retrospective multicenter registry that includes 650 patients with FANV between 2016/2018. Clinical, echocardiographic characteristics and adverse events were collected during follow-up. They were analyzed according to the EHRA group belonging. **Results:** 402 (61.84%) EHRA 2 patients and 268 (38.16%) EHRA 3. EHRA-2 are older, have more CVRF and their score on the risk scales is higher. Adverse events such as CHF and the MACE event were significantly higher in the EHRA-2 group $p < 0.001$. In the survival analysis, acute heart failure Hazard Ratio was 3.74 (2.38-5.87%) $p < 0.001$ in EHRA group 2. Total CV event (MACE) in EHRA 2 group had an HR 2.72 (1.99-3.71) $p < 0.001$. **Discussion and conclusions:** The prevalence of valve involvement in patients with AF is high. Patients with nonvalvular AF EHRA 2 have worse prognosis than EHRA 3. The EHRA classification could be more useful than the traditional one.

KEYWORDS: Valvular heart disease, atrial fibrillation, oral anticoagulants, heart failure.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente y se asocia con un aumento de ictus, insuficiencia cardíaca (IC), muerte súbita y morbilidad-mortalidad cardiovascular a nivel mundial (1). Su incidencia está en aumento, acorde con el envejecimiento de la población y, por consiguiente, hay una creciente demanda de cuidados de los pacientes con FA.

Según el estudio Framingham (2), tras 38 años de seguimiento se demostró que la prevalencia de FA aumentaba el doble por cada década, desde el 0,5% en la población de 50-59 años hasta el 9% en la población anciana de 80-89 años. En cuanto a la afectación por sexos, los hombres presentaron 1,5 veces más riesgo de desarrollar FA con la edad que las mujeres y dicho riesgo fue independiente de otras comorbilidades asociadas.

Krijthe *et al.* (3) realizaron una estimación sobre el número de casos de FA en Europa de 2010 a 2060. Se calculó que 8,8 millones de adultos mayores de 55 años tendrían FA en 2010 y, debido al envejecimiento de la población, se produciría un incremento hasta 17,9 millones en 2060, constituyendo uno de los mayores problemas de salud pública.

Gómez-Doblas *et al.* (4) estimaron que para 2050, se multiplicará por 3 las cifras actuales de FA en adultos.

Además de la edad, dicha prevalencia aumenta con la cantidad de factores de riesgo cardiovascular asociados en los pacientes. Esto es debido a que hay una relación claramente establecida entre la presencia de FA y las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, la IC está presente en muchos pacientes con FA y ambas enfermedades comparten factores de riesgo similares y la misma fisiopatología, pudiendo exacerbarse entre sí (1).

Existen factores de riesgo cardiovascular tales como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, así como la obesidad, que están relacionados con la FA y, su control es mandatorio si queremos prevenir recurrencias. Otras entidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad renal crónica también están relacionados con la arritmia (1) y, es necesario su control y tratamiento si queremos mejorar tanto la calidad de vida del paciente como la morbimortalidad.

Otro ejemplo importante es, la asociación entre enfermedad valvular y la FA. Éstas se perpetúan mutuamente por la sobrecarga de volumen y presión y, se muestran como causas independientes de morbimortalidad cuando se relacionan entre sí. Este grupo de pacientes muestran un perfil clínico desfavorable, con un incremento del riesgo embólico.

Por su forma de presentación, se puede clasificar la FA de varias maneras:

FA de novo (reciente diagnóstico), paroxística (<7 días con cardioversión espontánea o <48 horas si cardioversión eléctrica o farmacológica), persistente (entre una semana y el primer año), persistente de larga duración (más de un año de duración) y permanente (que es cuando el médico y el paciente deciden que ya no se va a perseguir la estrategia de control del ritmo y se realizará control de frecuencia).

Esta clasificación tiene importancia en cuanto al tratamiento para el control de frecuencia de la respuesta ventricular y para el control de ritmo, y es tomada en cuenta para valorar la estrategia más adecuada en el paciente (control de frecuencia vs control de ritmo).

Por otro lado, tradicionalmente la FA se ha clasificado en valvular y no valvular (5). La primera se refiere a pacientes con FA y estenosis mitral moderada o severa de origen reumático y/o prótesis valvular mecánica. La segunda se refiere al resto de afectación valvular no reumática, (6) o a la ausencia de éstas. Sin embargo, su diferenciación en cuanto al riesgo trombo embólico no se ha indagado con detalle (6) y la definición de la FA valvular sigue siendo objeto de controversia.

Atendiéndonos a esta clasificación, en los pacientes con “FA valvular” estaría indicada la anticoagulación independientemente de la escala CHA₂DS₂-VASc score (1) (**Tabla 1**). En el segundo caso, los pacientes con “FA no valvular” se estratificarían según esta escala, y se anti coagularían aquellos hombres con una puntuación mayor o igual a 1, y en aquellas mujeres cuya puntuación es mayor o igual a 2 (7).

El tratamiento de elección y que disminuye la morbimortalidad es el inicio de la anticoagulación oral, tanto para pacientes con FA valvular como no valvular. Y que, hasta hace unos años el único tratamiento existente eran los antagonistas de la vitamina K (AVK) (Warfarina o Acenocumarol) (1).

CHA₂DS₂-VASc score	Si
C – Insuficiencia Cardíaca	1
H – Hipertensión arterial	1
A – Edad > 75 a	2
D – Diabetes Mellitus	1
S – Ictus	2
V – Patología Vasculár	1
A – Edad entre 65 y 74 a	1
Sc – Sexo femenino	1

Tabla 1. Escala CHA₂DS₂-VASc que indica la necesidad de anticoagulación. Se anti coagula si la puntuación es mayor de 1 en hombres y mayor de 2 en mujeres.

Es esencial presentar una óptima calidad de anticoagulación con AVK (tiempo en rango terapéutico > 70%) para asegurar la máxima eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante bajo AVK. Sin embargo, estos fármacos presentan una serie de limitaciones tales como la interacción con diversos alimentos, el alcohol y fármacos muy utilizados como los antiinflamatorios o antibióticos.

Por este motivo, en los últimos años, 4 fármacos han aparecido, los llamados anticoagulantes de acción directos (ACOD) que son inhibidores directos de la activación del factor II (Dabigatrán) o del factor X (Rivaroxabán, Apixabán o Edoxabán). En los estudios pivotaes comparaban los AVK con los ACOD, demostrando la superioridad de estos últimos, en términos de eficacia y seguridad en la prevención de ictus y embolia sistémica, con una reducción franca de la hemorragia intracraneal, en pacientes con FA no valvular (8–12). Sin embargo, los pacientes con FA valvular (enfermedad mitral reumática y prótesis mecánicas) se excluyeron de estos ensayos, por lo que actualmente el tratamiento de elección sigue siendo los AVK en este subgrupo de pacientes.

Sin embargo, el tratamiento anticoagulante no está exento de riesgos, siendo el riesgo hemorrágico el que principalmente se asocia al uso de esta terapia. En los últimos años han

salido diversas escalas, siendo hoy, la escala HAS-BLED (**Tabla 2**) la más comúnmente utilizada. Cuando su puntuación es mayor o igual a 3 indica alto riesgo hemorrágico. Esto implica una alerta y mayor precaución en el uso de la anticoagulación, con la corrección de los factores hemorrágicos modificables, pero no su rechazo total.

HAS-BLED score	
H- Hipertensión	1
A- Enfermedad renal	1
A - Enfermedad hepática	1
S - Antecedente de ictus	1
B-Sangrado mayor activo o predisposición al sangrado	1
L - INR lábil o < 60% en rango terapéutico	1
E - Edad igual o superior a 65 años	1
D- Medicación concomitante (AINEs, aspirina, clopidogrel)	1
D- Hábito enólico	1
Si la puntuación es mayor o igual a 3, indica alto riesgo hemorrágico.	

Tabla 2. Escala HAS-BLED para estimar el riesgo hemorrágico.

Como hemos mencionado antes, numerosos factores influyen en el metabolismo de los AVK. Por este motivo es importante ajustar de forma rutinaria su dosis. Para valorar el nivel de anticoagulación se utiliza el INR (International Normalized Ratio), que se obtiene dividiendo el tiempo de protrombina del paciente entre el tiempo de protrombina en suero estandarizado. El beneficio se obtiene cuando el INR está entre 2-3. Dependiendo de las veces que al medirlo se encuentre en rango, podremos calcular el TRT (tiempo en rango terapéutico). Éste, se puede medir mediante el método Rosendaal (13) que se calcula incorporando la fecha y el valor de INR asumiendo que los cambios entre las medidas del INR son lineales y realiza una interpolación. El segundo es un método directo o de porcentajes de INRs en rango terapéutico (14), y se calcula como el número de medidas en las que el INR está en rango dividido entre el número de visitas realizadas. Existen más métodos, pero estos son los

principalmente usados y, cuando el TRT está por encima de 70% podemos decir “buena calidad de anticoagulación”. Esto es importante ya que está relacionado a su vez con la incidencia de eventos embólicos y eventos hemorrágicos (infradosificación y sobredosificación respectivamente).

La European Heart Rhythm Association (EHRA) publicó en 2017 un documento de consenso (15) que proponía subdividir la FA en tres tipos según su afectación valvular y que sería conocida como la “EHRA valvular heart disease classification”.

El tipo 1 hace referencia a la FA valvular clásica, es decir, incluye la estenosis mitral reumática en grado moderada/severo y los portadores de prótesis valvulares mecánicas.

El tipo 2 incluye a los pacientes con FA y cualquier otro tipo de valvulopatía, incluyendo los portadores de prótesis biológicas, TAVR (trans aortic valve replacement) y el mitraclip.

Existe un tercer grupo conocido como “EHRA non-VHD” que son aquellos pacientes con FA sin ningún tipo de anomalías en las válvulas (**Tabla 3**).

En relación con esta clasificación. Arnaud *et al.* publicaron un artículo en 2018 (16) cuyo objetivo primario era comparar el riesgo trombo embólico (mediante la medición de incidencia de eventos adversos en el tiempo) en pacientes con FA de acuerdo con la clasificación de la EHRA y evaluar si esta clasificación pudiera ser más relevante clínicamente respecto a la anterior (FA valvular/no valvular).

EHRA Tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis mitral reumática de grado moderado/severo • Portadores de prótesis valvulares mecánicas
EHRA Tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Reparación mitral • Insuficiencia mitral • Estenosis aórtica • Insuficiencia aórtica • Estenosis tricuspídea • Insuficiencia tricuspídea • Estenosis pulmonar • Insuficiencia pulmonar

EHRA Tipo 3	<ul style="list-style-type: none"> • Portadores de prótesis valvulares biológicas • Portadores de válvulas aórticas percutáneas (TAVI).
	<ul style="list-style-type: none"> • Sin valvulopatías asociadas

Tabla 3. Clasificación de la Fibrilación Auricular según la EHRA Valvular Heart Disease Classification.

El estudio concluyó que esta clasificación era útil para categorizar a los pacientes en términos de riesgo embólico y riesgo hemorrágico (utilizando las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED respectivamente). En concreto, los pacientes del segundo grupo presentaban mayor riesgo embólico que los pacientes del tercer grupo.

Sin embargo, en la práctica clínica diaria este tipo de pacientes se anti coagulan en base a la misma escala, es decir, la escala CHA₂DS₂-VASc, pese a tener mayor riesgo embólico en los estudios. Sin embargo, estos datos tienen una serie de limitaciones y posibilidad de sesgos. En la cohorte de pacientes del estudio, los pacientes del grupo dos, tenía una puntuación CHA₂DS₂-VASc superior a los del tercer grupo, y esto podría explicar en parte el mayor riesgo embólico. También había sujetos con mayor edad y comorbilidad en el segundo grupo que podía explicar estas diferencias. Otras limitaciones a tener en cuenta son las inherentes a un estudio observacional retrospectivo.

Justificación

Existe un desconocimiento de las características de los pacientes con FA y valvulopatía en la población, así como de su manejo. También existen pocos registros que evalúen el impacto de la afectación valvular sobre el pronóstico de los pacientes con FA. Todo ello, hace necesario más estudios y/o registros que permitan esclarecer, con mayor robustez y evidencia, las diferencias en términos de eventos adversos (incidencia de ictus, mortalidad cardiovascular o riesgo de sangrado), en función del tipo de valvulopatía asociada a la FA.

Por este mismo motivo se propone realizar este estudio descriptivo, que por un lado permita describir la prevalencia de valvulopatías asociadas en la FA no valvular y evaluar su implicación pronóstica.

HIPÓTESIS

La hipótesis nula ($H=0$) que nos planteamos en el presente estudio es que los pacientes con fibrilación auricular no valvular o EHRA tipo 2 NO presentan mayor riesgo de eventos adversos que los pacientes con fibrilación auricular no valvular sin valvulopatía asociada (EHRA tipo 3).

La hipótesis alternativa ($H=1$) que nos planteamos en el presente estudio es que los pacientes con fibrilación auricular no valvular o EHRA tipo 2 SI presentan mayor de eventos adversos que los pacientes con fibrilación auricular no valvular sin valvulopatía asociada (EHRA tipo 3).

OBJETIVOS

Principal: Evaluar las características clínicas de los pacientes con FA EHRA tipo 2 y 3 así como las diferencias en los eventos adversos en el seguimiento.

Secundarios:

- Medir la prevalencia de valvulopatías en pacientes con FA no valvular.
- Medir prevalencia de buena calidad de anticoagulación mediante la medición del tiempo en rango terapéutico por encima del 70%.
- Analizar los eventos adversos durante el seguimiento en los pacientes con FA según la clasificación EHRA 2 y 3.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio multicéntrico descriptivo observacional retrospectivo donde se recogerán las características clínicas, ecocardiográficas y demográficas de los pacientes estables con diagnóstico de fibrilación auricular.

Lugar

Los pacientes incluidos corresponden a pacientes del Hospital General Universitario Morales Meseguer y el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Posterior a la presentación de este TFM también se incluirán pacientes de la Clínica Médica Atherothrombosis Centre de la Universidad de La Sapienza de Roma.

Tiempo de ejecución

El sub estudio para este TFM se centra en la recogida de datos clínicos y ecocardiográficos de estos pacientes, así como los eventos adversos durante el seguimiento. Se plantea un periodo de 2 años para tal fin, 2020/2021. Para la recogida de datos clínicos de los pacientes post operados en el hospital Virgen de la Arrixaca se estima un periodo de 8 meses.

Sujetos a estudio

Pacientes ambulatorios de la consulta externa de anticoagulación, con diagnóstico de fibrilación auricular (paroxística, persistente o permanente) tratados con anticoagulantes orales (acenocumarol/Warfarina o anticoagulantes directos orales) en el Hospital General Universitario Morales Meseguer desde el periodo del 1 de Julio de 2016 a 30 de junio de 2018. Además, se analizará una cohorte de pacientes post operados de cirugía de recambio valvular mediante prótesis biológica, con diagnóstico de FA y con inicio de anticoagulación oral (bien con AVK como ACOD) en el hospital Virgen de la Arrixaca entre el periodo 2017/2019.

Criterios de inclusión:

Pacientes con FA paroxística, permanente o persistente documentada, mayores de 18 años y en tratamiento con terapia anticoagulante oral (AVK o ACODs) y que tengan capacidad legal para firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años, que presenten una contraindicación formal para el uso de anticoagulación oral, pacientes con FA no anticoagulados, que retiren su consentimiento informado, pacientes FA y estenosis mitral moderada/severa de origen reumático, portadores de prótesis mecánicas valvulares, pacientes con neoplasia maligna activa. Inestabilidad clínica o hemodinámica, infección crónica activa (VIH, VHC o VHB) o ingreso grave en los 6 meses previos. También pacientes en los que no sea posible realizar un adecuado seguimiento.

Tamaño de la muestra:

El principal objetivo es conocer la diferencia de eventos en la población cuando se analizan los diferentes eventos mayores tras 2 años de seguimiento. Asumiendo una tasa de eventos del 12% y una HR de 1,5, se necesitarían 2127 pacientes en el grupo de EHRA 2 y 2127 pacientes en el grupo de EHRA 3 para tener un poder estadístico del 90% con un error tipo I del 5%. Además, con un 10% de pérdidas en el seguimiento, supondría un total de 2340 pacientes en cada uno de los brazos.

VARIABLES A ESTUDIO

Se recogerán características clínicas y demográficas de todos los pacientes incluidos en el estudio. Se analizará el historial médico completo que incluye datos sociodemográficos y antropométricos, comorbilidades, terapias concomitantes y el resultado de la prueba de laboratorio más reciente. Además, se registró el riesgo trombótico mediante la escala CHA₂DS₂-VASc y CHADS₂, así como el riesgo hemorrágico medido por la escala HAS-BLED. También está registrado el TRT medido por el método de Rosendaal y por el método directo. Para todos los pacientes, además se recogerán a nivel ecocardiográfico: Fracción de eyección de VI, diámetros telediastólico, volumen telediastólico, diámetro auricular izquierda en mm, volumen aurícula izquierda en ml, hipertrofia ventrículo izquierdo, masa VI, onda E pico velocidad, onda A pico velocidad, PSAP, implante de prótesis biológica,

estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis pulmonar, insuficiencia pulmonar. El resto de las variables se expone de manera más extensa en los ANEXOS.

Análisis de eventos

Analizaremos eventos adversos y eventos de seguridad. Los eventos tromboembólicos adversos se definen como ictus isquémico, ataque isquémico transitorio y embolismo arterial periférico. Además, analizaremos la mortalidad cardiovascular, mortalidad total, sangrado mayor, sangrado intracraneal y sangrado gastrointestinal. Para el objetivo de MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) se analizará el evento combinado de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio/revascularización coronaria, así como ingreso por insuficiencia cardíaca. Los eventos hemorrágicos mayores se definirán siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia de 2005.

Recogida de datos

Los datos se recogerán mediante la realización de una hoja de recogida de datos. El informe ecocardiográfico se obtendrá mediante el sistema informático SELENE donde se accede por medio de una clave encriptada de la que solamente son conocedores los profesionales sanitarios que se dedican diariamente a la actividad clínica. Por medio del sistema informático ÁGORA se accede a la información demográfica del paciente: edad, sexo, fecha de nacimiento, número de historia clínica, aportación sanitaria, número de seguridad social, diagnósticos clínicos realizados por los médicos de atención primaria, prescripciones activas e histórico de prescripciones y otros datos como cifras tensionales, peso, IMC, datos de la exploración física. Tanto un sistema informático como el otro se accede con un nombre de usuario y una clave encriptada única de uso personal restringido y que deja rastro de la actividad realizada por si precisa ser comprobada por un inspector externo.

Análisis de datos

Los datos de las variables analizadas se recogerán en un libro de Excel para ser posteriormente analizadas con el programa estadístico SPSS. Se realizará el análisis dividiendo a la muestra en dos grupos diferenciados, el primero de ellos será denominado EHRA 2 y corresponderá a los pacientes con diagnóstico de enfermedad valvular; el segundo

grupo será denominado EHRA 3 y corresponderá a los pacientes sin enfermedad valvular. Las variables cuantitativas continuas se someterán a un análisis descriptivo para conocer la distribución normal mediante el test de Kolmogorov- Smirnov. Las variables se presentarán como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico p25-p75) en caso de no seguir una distribución normal. Las variables categóricas se expresan como porcentaje. Para el contraste de hipótesis de comparación de los datos utilizaremos la T-Student (o U de Mann-Whitney en el caso que el contraste de hipótesis no siguiese una distribución normal). La comparación entre variables cualitativas se realizará mediante el test de la Chi cuadrado. Un valor de $p < 0,05$ se aceptará como estadísticamente significativo. Se realizará un análisis de supervivencia para los eventos adversos durante el seguimiento mediante la regresión de Cox y curvas de Kaplan-Meier. Además, se realizará estos mismos pasos para los eventos combinados prefijados. Se realizará el análisis estadístico con IBM SPSS Statistics 26.0 para Windows (SPSS, Inc, Chicago, USA).

Dificultad y limitaciones

Hubo algunas dificultades para recoger los datos ya que no todos los pacientes presentaban un informe ecocardiográfico digitalizado. Además, también hubo dificultades para aunar todos los estudios en uno, por lo que se dieron valores promedio de 2 cohortes diferentes.

Las limitaciones del estudio son las inherentes a un estudio descriptivo observacional. El estudio trata de ofrecer una visión aproximada de la prevalencia de la afectación valvular en los pacientes etiquetados como FA no valvular (EHRA tipo 2 y tipo 3), y su relación con la incidencia de eventos adversos ictus y MACE, por lo que no se trata del mejor diseño para demostrar causalidad. Además, la prevalencia de valvulopatía está mezclada con una cohorte de pacientes post operados que ya tienen diagnóstico de valvulopatía significativa.

APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

La información que se recoja en este estudio no se destinará a otros fines diferentes de los indicados anteriormente. Los investigadores se hacen responsables de que los resultados obtenidos del presente estudio sean publicados en revistas relacionadas y que se encuentren indexadas, además de ser comunicadas en algún congreso científico. El estudio se diseñó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y su posterior modificación en el 2013.

Ha sido imprescindible la aprobación del proyecto por la Comisión de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca para comenzar el estudio de análisis de valvulopatías con aprobación el día 25/02/2019 como muestra el ANEXO. Además, todos los participantes del estudio recibieron información verbal y escrita de consentimiento informado, que firmaron.

PLAN DE TRABAJO

La duración estimada de este proyecto de investigación es 2 años.

Las etapas del proyecto son:

Año	Mes	Descripción
2019	Febrero	Planificación del proyecto. Aprobación del comité ético hospitalario.
2020	Enero	Revisión bibliográfica.
	Febrero/Octubre	Recogida de datos en la hoja de datos y codificación en libro de Excel
	Mayo/Junio	Elaboración de informe final de proyecto de investigación y presentación como TFM al máster con resultados preliminares.
	Noviembre	Depuración de la base de datos. Análisis estadístico de los datos.
	Diciembre	Elaboración de informe. Solicitud de publicación.

DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

- Investigador principal: Dr. Francisco Marín Ortuño. Dirección y coordinación del proyecto de investigación. Presentación del protocolo de aprobación del proyecto al comité ético hospitalario. Elección de las bases de datos del estudio. Dirección de la elaboración del informe y solicitud de publicación. Guía, corrección y aprobación de versión final del presente TFM.

- Investigadores Clínicos:

- María Asunción Esteve Pastor. Aportación de bibliografía sobre el tema en cuestión. Supervisión de la recogida de datos, así como del análisis de los resultados. Coordinación del flujo de información entre los diferentes miembros del equipo. Ayuda para el análisis estadístico de las variables. Guía, corrección y aprobación de versión final del presente TFM.
- José Miguel Rivera Caravaca. Aportación de las bases de datos previas. Realización del análisis estadístico de las variables.
- Antonio Escolar Conesa: Búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre el tema del proyecto. Recopilación de datos y la codificación de las diferentes variables. Análisis estadístico. Realización de informe de trabajo fin de máster.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Dr. Francisco Marín Ortuño.

- Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia.
- Doctor en Medicina por la Universidad Miguel Hernández de Elche.
- Realización de Máster de cuidados críticos cardiovasculares por la Universidad Complutense, como formación universitaria de postgrado
- Acreditado como profesor titular y profesor contratado doctor por la ANECA.
- Profesor Titular del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Murcia, con docencia en Patología General I y II, Habilidades Médico-Quirúrgicas y Cardiología del Grado en Medicina de la Universidad de Murcia.
- Miembro del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca)
- Investigador Principal del centro de Investigación Biomédica en Red - Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)
- Jefe de sección de cardiología clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

- Publicación de más de 300 artículos en revistas JCR y más de 4500 citas, un índice H de 37.
- Dirección de 19 tesis doctorales.
- Investigador Principal de más de 50 proyectos de investigación, con financiación continuada del ISCIII e Investigador Principal del grupo CIBER-CV CB16/11/00388.
- Lleva 6 años en comités de consenso de la EHRA, dos comités de la SEC y coordinador de SEC-Excelente en FA.

M^a Asunción Esteve Pastor

- Licenciada en Medicina por la Universidad Miguel Hernández de Elche en 2012.
- Médico adjunto de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Doctora en Medicina por la Universidad de Murcia en el año 2018 con premio extraordinario de doctorado.
- Realización del Máster de Investigación en Medicina Clínica en 2014 con premio extraordinario. Máster en Diagnóstico por Imagen en 2019 y Máster en cuidados cardiológicos agudos en 2019.
- Acreditado como profesor ayudante y profesor contratado doctor por la ANECA.
- Miembro del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca)
- Miembro del centro de Investigación Biomédica en Red - Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)
- 86 comunicaciones Congresos nacionales, 37 comunicaciones Congresos Internacionales, 59 artículos Originales en revistas indexadas y 14 capítulos de libro y máster.

José Miguel Rivera Caravaca

- Enfermero del servicio de Cardiología Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
- Doctor en Enfermería por la Universidad Católica de San Antonio de Murcia.
- Miembro del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca)

- Miembro del centro de Investigación Biomédica en Red - Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)

- Vocal del Grupo de Trabajo Europeo de la Asociación Española de Enfermería en Cardiología (AEEC) Nursing Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Antonio Escolar Conesa

- Graduado en Medicina por la Universidad de Murcia en 2017.

- Residente de Cardiología de segundo año del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y PRESUPUESTO:

El presente estudio se financiará con fondos de la Sociedad Española de Cardiología, a través de las ayudas “Dr. Pedro Zarco”, concedidas en el 2018 para la realización de un proyecto de Investigación Clínica en Cardiología.

Concepto	Cantidad
Gastos de diseño de cuestionario y recogida de datos	750 €
Impresión de cuestionarios/consentimientos informados	750 €
Monitorización externa de la calidad de los datos	3.500 €
Revisor externo estadístico/Traducción	2.500 €
Costes de publicación en Open Access	6.000 €
Gastos para la gestión interna (10% del total del presupuesto)	1.500 €
Total	15.000 €

RESULTADOS PRELIMINARES:

Para la realización de este TFM, se consiguió obtener varios datos clínicos, analíticos, ecocardiográficos y los eventos adversos en el seguimiento de un total de 650 pacientes, de los cuales 93 eran pacientes post operados de prótesis biológica perteneciente a la cohorte del Hospital de la Arrixaca. 402 (61,84%) fueron clasificados como EHRA 2 (con valvulopatía significativa) y 248 (38,16%) como EHRA 3 (sin valvulopatía significativa).

Las características basales se muestran en las **tablas 4 y 5**.

Variable	EHRA 2 n=402	EHRA 3 n=248	P valor
Edad inicio	77 (70-82)	73 (65-80)	<0,001
Sexo ♀	194 (48,3%)	99 (39,9%)	0,023
HTA	349 (86,6%)	193 (77,8%)	0,002
DM	147(36,5%)	90 (36,3%)	0,506
Cardiopatía isquémica previa	85 (21,1%)	29 (11,7%)	0,001
Vasculopatía periférica	18 (7,3%)	43 (10,7%)	0,092
IC o FE deprimida	136 (33,8%)	32 (12,9%)	0,001
Enfermedad renal crónica	85 (21,1%)	45 (18,1%)	0,204
Fumador	95 (23,6%)	58 (23,4%)	0,511
Dislipemia	255 (63,4%)	132 (53,2%)	0,006
Anemia	77 (24,2%)	30 (12,1%)	<0,001
Antecedentes hemorragia mayor	65 (16,2%)	38 (15,3%)	0,432
Ictus/ AIT / Tromboembolismo	56 (13,9%)	36 (14,5%)	0,461
EPOC o SAHS	114 (28,4%)	53 (21,4%)	0,029
Hábito enólico	33 (8,2%)	24 (9,7%)	0,306
Enfermedad hepática	23 (5,7%)	12 (4,8%)	0,385
Enfermedad tiroidea	46 (11,4%)	28 (11,3%)	0,530
Cáncer previo	59 (14,7%)	34 (13,7%)	0,413
IECAs	101 (25,1%)	52 (21,1%)	0,137
ARA II	180 (44,8%)	102 (41,3%)	0,216

Antagonistas del calcio	121 (31%)	71 (28,62%)	0,319
Estatinas	217 (54%)	112 (45,3%)	0,003
Beta bloqueantes	229 (57%)	84 (33%)	0,014
Diuréticos	219 (54,4%)	117 (47,6%)	0,052
Antidiabéticos orales	82 (20,39%)	44 (28,4%)	0,430
Insulina	24 (8,7%)	12 (7,7%)	0,441
Anti agregantes	121 (30,1%)	53 (21,5%)	0,010
TRT basal	56 (41-68)	51 (40-69)	0,446
Glucemia	110 (97-130)	114 (99-134)	0,237
Creatinina	0,94 (0,76-1,19)	0,94 (0,77-1,13)	0,945
Triglicéridos	112 (87-151)	115 (85-165)	0,469
HDL	48 (39-60)	51 (39-62)	0,202
Hemoglobina	13 (11,9-14,3)	13,9 (12,80-15,1)	<0,001
Leucocitos	4300 (766-7335)	4135 (805-8205)	0,442
FEVI Eco	55 (55-60)	55 (55-55)	0,01
CHA₂DS₂-VASc	4 (3-5)	3 (2-4)	<0,001
HAS-BLED	3 (2-3)	2 (2-3)	<0,001
TRT < 65	251	167	0,258
TRT < 70	301	202	0,524

Tabla 4. Características basales de los 650 pacientes. En las variables continuas se representa la mediana y el rango intercuartílico entre paréntesis. Para las variables categóricas se representa el número perteneciente a cada grupo y el porcentaje del total de la columna entre paréntesis.

Grupo	Subgrupo	EHRA 2: n=402	EHRA 3: n=268	P valor
Terapia anticoagulante	AVK	376	268	<0,001
	ACOD	26	0	
Tiempo en rango (TRT)	>65%	125	101	0,570
	<65%	251	167	

Tabla 5. Características categóricas basales de los 650 pacientes, divididas en subgrupos

Se analizaron las características clínicas en función de si presentaban valvulopatía (EHRA 2) o no (EHRA 3). Los pacientes clasificados como EHRA 2 tenían una mediana de edad de 77 años, 4 años superior a los EHRA 3. Además, tenían mayor puntuación en las escalas CHA₂DS₂-VASc (4±1 frente a 3±1) y HAS-BLED (3± frente a 2±1) p<0,001. La hipertensión era proporcionalmente superior en los pacientes con EHRA 2 (p=0,002), además, presentaron con mayor frecuencia antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, dislipemia, anemia y EPOC/SAHS. Con respecto al tratamiento, los pacientes EHRA 2 tomaban con mayor frecuencia, estatinas, betabloqueantes, y anti-agregantes. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo tenía una mediana de 55% con un rango intercuartílico entre el 55-60%, siendo menor del 55% en un porcentaje superior de pacientes EHRA tipo 2 p=0,001. Finalmente, no se observaron diferencias en la calidad de la anticoagulación, tanto en la variable continua TRT como en el % de pacientes con TRT <65% y <70%.

En lo referente a la enfermedad valvular, 93 eran portadores de prótesis biológicas, 84 aórticas y 13 mitrales, pertenecientes a la cohorte de post operados. Las principales valvulopatías encontradas eran la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral, estando presentes en el 21% y el 76% del total de pacientes EHRA 2 (n=402). Con respecto a la hipertrofia ventricular en 234 sujetos se objetivó hipertrofia ventricular, es decir en el 58% de los pacientes EHRA 2. El resto de los resultados se pueden ver en la **tabla 6**.

	EHRA 2	% del total (n=402)
Portador de Prótesis	93	23,13%
Prótesis Ao	84	20,9%
Estenosis Ao	Grado 1: 55 Grado 2: 15 Grado 3: 17	87 (21,64%)
Insuficiencia Ao	Grado 1: 126 Grado 2: 22 Grado 3: 5	153 (38,05%)
Prótesis Mitral	13	3,2%
Estenosis Mitral	Grado 1: 4 Grado 2: 1	7 (1,7%)

	Grado 3: 2	
Insuficiencia Mitral	Grado 1: 220 Grado 2: 70 Grado 3: 16	306 (76,11%)
Prótesis Tricuspídea	2	0,4%
Estenosis Tricuspídea	Grado 3: 1	0,2%
Insuficiencia Tricuspídea	Grado 1: 193 Grado 2: 40 Grado 3: 13	246 (61,19%)
Prótesis Pulmonar	0	0
Estenosis Pulmonar	Grado 2: 1	0,2%
Insuficiencia Pulmonar	Grado 2: 1	0,2%
Hipertrofia ventricular	Grado 1: 202 Grado 2: 25 Grado 3: 7	234 (58,22%)

Tabla 6. Variables ecocardiográficas. 1: Grado Leve. 2: Grado Moderado. 3: Grado Severo. En la tercera columna viene representado el total independientemente del grado de severidad y su porcentaje respecto del total que es 402. Es importante aclarar que se pueden dar varias valvulopatías en el mismo paciente y por eso los porcentajes suman más de 100

Con respecto a los eventos en el seguimiento, se puede observar en la **tabla 7**, que la frecuencia de ICC descompensada era significativamente mayor en el grupo EHRA 2 (103 (25,6%) casos frente a 24 (9,7%) $p < 0,001$). El evento combinado CV total y el de Sangrado mayor + ictus + muerte también fue significativamente mayor en el grupo EHRA 2 con $p < 0,001$ y 0,042 respectivamente. El resto de los eventos, eran porcentualmente mayores en los pacientes EHRA II, aunque no alcanzaron el nivel de significación.

Eventos	EHRA 2	EHRA 3	p valor
Mortalidad total	63 (15,7)	29 (11,6)	0,096
Sangrado Mayor	23 (5,7)	9 (3,6)	0,156
ICC	103 (25,6)	24 (9,7)	<0,001
Ictus	22 (5,5)	10 (4)	0,265

SCA/IAM	16 (4)	5 (2)	0,124
Eventos CV total (ICC + SCA + ictus+ muerte)	166	53	<0,001
Sangrado mayor + Ictus + muerte	92	42	0,042

Tabla 7. Frecuencia de eventos en relación con la subdivisión de la EHRA.

En el análisis de supervivencia de eventos (**tabla 8**), mediante la regresión de Cox se observó un incremento de mortalidad con una Hazard Ratio de 1,79 [IC 95% (1,14-2,82), p=0,011]. Con respecto a la descompensación de IC el HR era de 3,74 [IC al 95% (2,38-5,87%), p<0,001]. Con respecto a los eventos combinados, el evento CV total en el grupo EHRA 2 presentó un HR de 2,72 [IC 95% (1,99-3,71), p<0,001]. En el caso del evento sangrado mayor + ictus + muerte presentó un HR de 1,74 [IC al 95% (1,12-2,52), p=0,002]. El resto de los eventos no alcanzó la significación estadística.

Eventos en EHRA	Hazard Ratio (IC 95%)	p valor
Mortalidad total	1,79 (1,14-2,82)	0,011
Sangrado Mayor	1,98 (0,92-4,29)	0,082
ICC	3,74 (2,38-5,87)	<0,001
Ictus	1,71 (0,89-3,61)	0,160
SCA/IAM	2,54 (0,932-6,95)	0,051
Eventos CV total	2,72 (1,99-3,71)	<0,001
Sangrado mayor + ictus + muerte	1,74 (1,21-2,52)	0,002

Tabla 8. Regresión de Cox del análisis de supervivencia.

Además, se realizaron curvas Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia, objetivando diferencias significativas en la aparición de los eventos de mortalidad total y de ICC con p de 0,010 y <0,001 respectivamente, así como los eventos combinados CV total y Sangrado mayor + ictus + muerte con p<0,001 y p=0,003 respectivamente. Ver **figuras 1, 2, 3 y 4**. El resto de las curvas no alcanzaron niveles significativos en términos de diferencia de eventos.

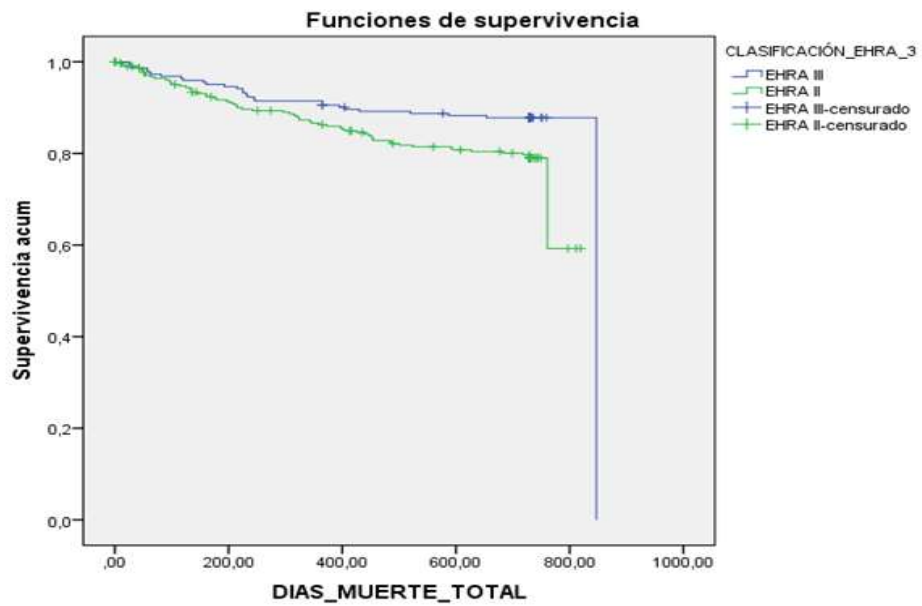


Figura 1, Curva de KM. Análisis de supervivencia al evento mortalidad. Log Rank P=0,010.

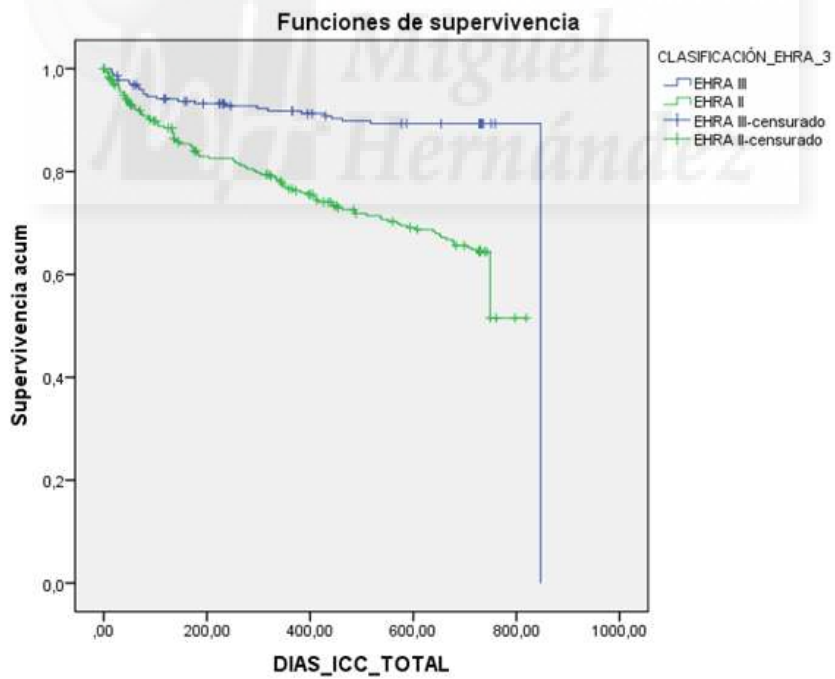


Figura 2. Curva de KM. Análisis de supervivencia al evento ICC. Log Rank P<0,001.

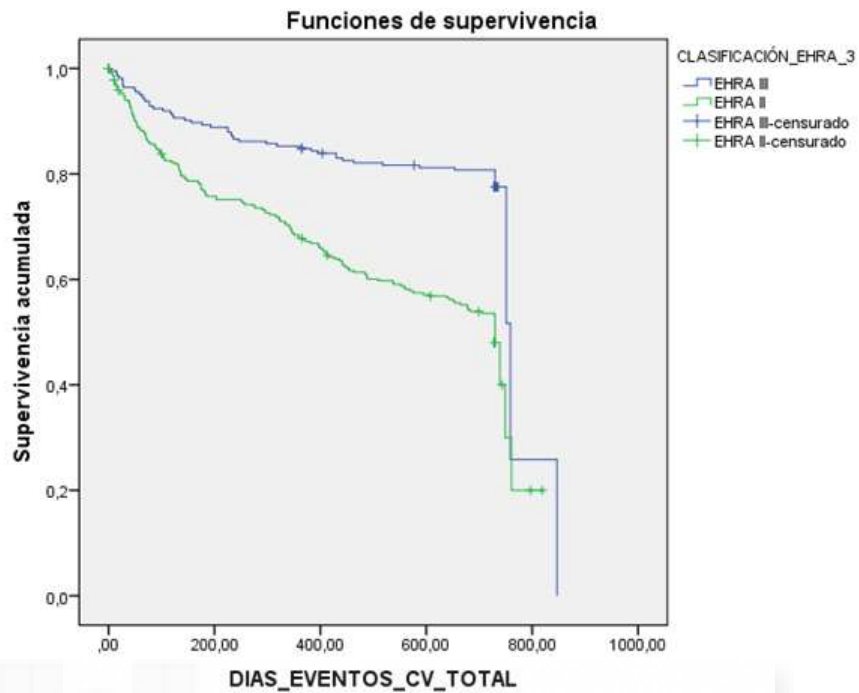


Figura 3. KM al evento CV total. Log Rank $P < 0,001$

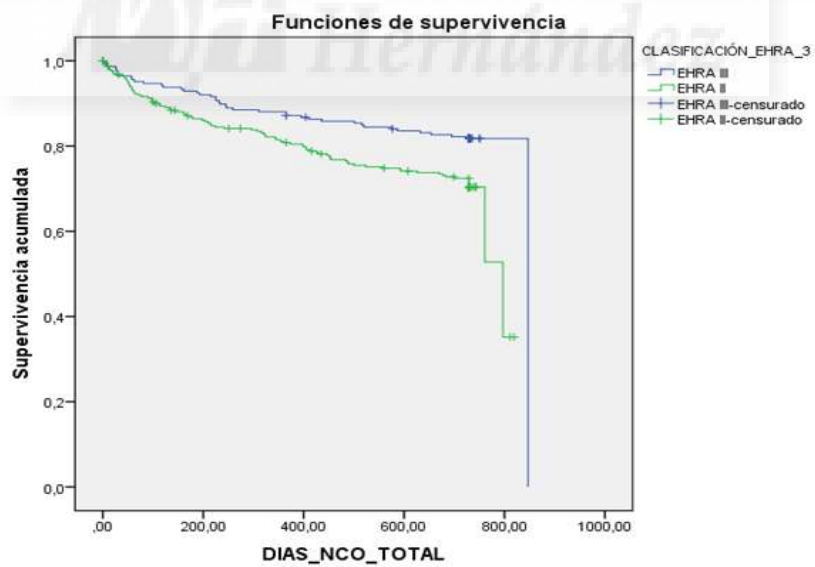


Figura 4. KM al evento sangrado mayor + ictus + muerte. Log Rank $P = 0,003$

DISCUSIÓN

El presente trabajo pretende evaluar la frecuencia de enfermedad valvular y su implicación pronóstica en una cohorte de pacientes con FA no valvular que iniciaron tratamiento con AVK o ACOD. Este registro multicéntrico español es uno de los primeros que evalúa la frecuencia y la implicación pronóstica de la enfermedad valvular en pacientes con FA no valvular fuera del ámbito de los ensayos clínicos aleatorizados, por lo que se consideró que aportaría información relevante desde el punto de vista clínico.

De forma general y preliminar, se ha podido observar una elevada prevalencia de enfermedad valvular significativa en estos pacientes ya que un 60% de ellos presentaron algún grado de disfunción valvular, siendo la insuficiencia mitral la más prevalente. Una limitación de este dato es que 93 pacientes eran post operados valvulares, lo cual sobreestima levemente la prevalencia en esta cohorte, aunque igualmente, la prevalencia es alta (con cifras mayores del 50% excluyendo los post operados). En los resultados, se objetivó que, los pacientes clasificados como EHRA 2 presentaron casi el doble de incidencia de mortalidad en el seguimiento, casi 4 veces más incidencia de descompensación de IC, así como un aumento en el evento combinado MACE de hasta 2 veces mayor. Aunque, estos resultados deben interpretarse con cautela dadas las limitaciones anteriormente citadas.

Analizando las variables en detalle, empezamos con las características basales. Los pacientes clasificados como EHRA 2, eran más añosos (presentaron de mediana 4 años más con respecto a los EHRA 3 $p < 0,001$) y, con mayor frecuencia, presentaron antecedentes de cardiopatía isquémica, comorbilidades como hipertensión y mayor número tratamientos crónicos activos; esto a su vez, confería mayores puntuaciones en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED (4 ± 1 frente a 3 ± 1 y $3 \pm$ frente a 2 ± 1 respectivamente con $p < 0,001$ en ambos) tal y como mencionaron Bisson *et al.* en su artículo (16). Estos resultados están en consonancia con lo que ocurre en la práctica clínica habitual, sin embargo, no todos los sub estudios coinciden (17–20). Un ejemplo de ello son los estudios ARISTOTLE y ENGAGE-AF, en dichos estudios los pacientes incluidos con enfermedad valvular tenían puntuaciones en la escala CHADS₂ significativamente más altas ($2,2$ frente a $2,1$ y $2,9$ frente a $2,8$ respectivamente; $p < 0,001$), que los estudios RE-LY y ROCKET-AF que no consiguieron demostrar diferencias (17–20). Esto pretende informar de que una parte del riesgo trombo

embólico se debe a la afectación valvular per sé y no a la suma de comorbilidades protrombóticas. Tanto es así, que el presente estudio, tiene como objetivo demostrarlo.

Lo mismo ocurre con respecto al riesgo hemorrágico. Los ensayos ROCKET-AF y ENGAGE-AF fueron los únicos que lo midieron y ambos muestran diferencias; mientras el estudio ENGAGE-AF revela un mayor riesgo hemorrágico entre los pacientes con enfermedad valvular (2,6 frente a 2,5; $p = 0,018$), el ensayo ROCKET-AF no (2,8 frente a 2,8; $p = 0,18$).

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos, los EHRA 2 mostraron con mayor frecuencia hipertrofia ventricular izquierda (58% de los pacientes EHRA 2) y depresión de la fracción de eyección que los pacientes EHRA 3 (casi el 90% tenían función sistólica del ventrículo izquierdo normal), lo cual podría estar en consonancia con la presencia de enfermedad valvular.

Tal y como hemos descrito, la presencia de valvulopatía (EHRA 2) fue un importante predictor en los eventos adversos de IC descompensada y mortalidad total. En datos brutos también lo fue para el resto de los eventos, sin embargo, no alcanzó el nivel de significación estadística. Además, presentó un incremento significativamente mayor del evento combinado CV total y de sangrado mayor + ictus + muerte. Por el contrario, no se alcanzó el nivel de significación estadística en el caso de TRT $<65\%$ por lo que con el actual tamaño muestral no se pudo demostrar que estos pacientes estaban con mayor frecuencia fuera de rango terapéutico y por lo tanto “mal anticoagulados”.

La estrecha relación entre la presencia valvulopatía y la aparición de eventos adversos en el seguimiento hace pensar que el estado de la función valvular se debería tener en cuenta a la hora de estratificar el riesgo y planificar estrategias encaminadas a mejorar el pronóstico de estos pacientes, de ahí a que suelen precisar un seguimiento más estrecho, control de la buena calidad de la anticoagulación, incluso pasar a ACOD.

Los mecanismos implicados en la asociación de valvulopatía significativa y los diferentes eventos clínicos no están del todo esclarecidos. La FA empeora el pronóstico de los pacientes con cardiopatía valvular grave; además, la enfermedad valvular y la FA interactúan y se perpetúan mutuamente a través de la sobrecarga de volumen-presión y los factores neuro

hormonales, tal y como hemos mencionado en la introducción. Es por ello que, cuando la disfunción valvular es grave, la FA se puede considerar como un marcador de enfermedad progresiva; lo que debe favorecer la reparación o reemplazo valvular con el objetivo de disminuir la mortalidad en este subgrupo de pacientes.

Finalmente, la EHRA Valvular heart disease classification resulta prometedora y podría ser útil en este tipo de pacientes, en relación con el manejo clínico y con el pronóstico, ya que los pacientes EHRA 2 presenta un peor perfil clínico en el seguimiento. Esta clasificación resulta más informativa que la tradicional y, además, tiene a su vez implicaciones en el manejo de los pacientes.

Las principales limitaciones de este trabajo derivan de su diseño retrospectivo, además de la mezcla de 2 cohortes diferentes (ambulatorios y post operados). Sin embargo, el carácter multicéntrico y el número de eventos registrados constituyen aspectos reseñables de este estudio. Por otro lado, hasta el momento, los datos existentes acerca de pacientes con FA no valvular en España son escasos, lo que también aporta mayor relevancia a estos hallazgos. Además, se pretende continuar con el estudio hasta alcanzar un tamaño muestral significativo que permita comparar pacientes en tratamiento con AVK versus tratamiento con ACOD.

CONCLUSIONES

La prevalencia de afectación valvular en los pacientes con FA es elevada.

Los pacientes con FA clasificados como EHRA tipo 2 presentan un perfil clínico más desfavorable, con un aumento de los factores de riesgo cardiovascular y una puntuación más elevada de CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED.

No se observaron diferencias significativas en la calidad de anticoagulación según la clasificación EHRA.

Los pacientes EHRA 2 se asocian a mayor tasa de eventos adversos que los pacientes EHRA tipo 3.

La EHRA valvular heart disease classification podría tener mayor utilidad clínica que la clasificación tradicional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017 Jan 1;70(1):50.e1-50.e8.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(7 A):2N-9N.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746–51.
4. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016 Jan 1;16:2–7.
5. De Caterina R, Camm AJ. What is “valvular” atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3328–35.
6. Molteni M, Friz HP, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: Results of a physicians’ survey. *Europace*. 2014 Oct 8;16(12):1720–5.
7. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ*. 2011 Feb 5;342(7792):320.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
12. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 9, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 126–34.
13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van Der Meer FJM, Briet E. Thrombosis and Haemostasis-A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. Vol. 69, (Stuttgart). 1993.
14. Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Díéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015 May;17(5):711–7.
15. Lip GYH, Collet JP, Caterina R de, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working . *EP Eur*. 2017 Aug 30;19(11):1757–8.
16. Bisson A, Bodin A, Clementy N, Bernard A, Babuty D, Lip GYH, et al. Stroke, thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation according to the EHRA valvular heart disease classification. *Int J Cardiol*. 2018 Jun 1;260:93–8.
17. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Circulation*. 2016 Aug 23;134(8):589–98.

18. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3377–85.
19. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (Aristotle) trial. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):624–32.
20. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1372–82.



ANEXOS

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Las variables del estudio recogidas son: 1.- Datos Basales: NHC, Nombre y Apellidos, edad, fecha de nacimiento, sexo. 2.- Factores De Riesgo Previos: HTA, tratamiento de la HTA, hábito tabáquico, consumo de alcohol o drogas, dislipemia, tratamiento de la dislipemia, diabetes mellitus, tratamiento de la diabetes, ictus previo, sangrado mayor, IAM previo, enfermedad coronaria previa, revascularización coronaria previa, enfermedad arterial periférica, diagnóstico de enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca, tratamiento IC, Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI eco), disfunción tiroidea, enfermedad renal crónica, diálisis, enfermedad hepática, demencia, SAHS/EPOC, tumor, CHA₂DS₂-VAsc score, HAS-BLED score. 3- tratamiento antitrombótico, anticoagulación oral, Tiempo en rango terapéutico. 4.- Afectación valvular y parámetros ecocardiográficos: Fracción de eyección de VI, diámetros telediastólico, volumen telediastólico, diámetro auricular izquierda en mm, volumen aurícula izquierda en ml, strain aurícula izquierda, hipertrofia ventrículo izquierdo, masa VI, strain ventrículo izquierdo, onda E pico velocidad, onda A pico velocidad, PSAP, implante de prótesis, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis pulmonar, insuficiencia pulmonar, desarrollo Fa postoperatorio, tratamiento anticoagulante Fa post operatorio. 5.- Exploración física y datos analíticos: peso, talla, IMC, TAS, TAD, FC, perímetro abdominal, ECG basal, hemoglobina, creatinina, aclaramiento Cockcroft-gault, aclaramiento MDRD, plaquetas, colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol, HBA1C %. 6.- Variables calidad vida y estado: situación laboral, situación social, nivel educativo.

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 25/02/2019, acta 02/2019 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Francisco Marín Ortuño** referida al estudio:

Título: Efectos de los anticoagulantes orales directos de los antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad valvular cardiaca; aplicación y validación de la nueva clasificación de la EHRA para la clasificación de la patología valvular

Código Interno: 2018-9-1-HCLIVA

Versión Protocolo Evaluada: 1.0 30/07/2018

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / 1.0 30/07/2018

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Orden SAS/3470/2009 del 16 de Diciembre de 2009 y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificadas los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta la realización del estudio por el **Dr. Francisco Marín Ortuño** como investigador principal en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Lo que firmo en Murcia, a 25 de febrero de 2019

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca