

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Valvulopatía reumática y anticoagulantes de acción directa. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular.

Autor: Rodríguez-Lescure González, Álvaro

Tutor: Arrarte Esteban, Vicente Ignacio

Departamento de Medicina Clínica

Curso académico 2022-2023

Convocatoria del 24 de mayo de 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT.....	1
2. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS.....	9
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIONES.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA.....	25
8. ANEXO.....	29



1. RESUMEN Y ABSTRACT

Resumen: la valvulopatía reumática es una enfermedad que afecta a 33 millones de personas, principalmente distribuidas en países de baja y media renta. Los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad -especialmente en la estenosis mitral reumática- determinan una estrecha relación con la aparición de fibrilación auricular (FA) como complicación, presente hasta en el 22 % de los casos. En los pacientes con FA y valvulopatía reumática el riesgo de ictus se eleva 20 veces con respecto a la población general, siendo de obligado cumplimiento la anticoagulación para la prevención tromboembólica. Este riesgo tan elevado de ictus ha sido la razón de la exclusión sistemática de la estenosis mitral moderada o severa, de origen reumático y de la prótesis valvular mecánica en los diferentes principales ensayos que demostraron la no inferioridad en la eficacia para la prevención de ictus de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) frente a los antagonistas de vitamina K, y su menor riesgo de sangrados mayores. Hasta la fecha, la evidencia del uso de ACOD en estas entidades ha sido escasa, y la indicación de AVK como tratamiento estándar ha estado basada en la opinión de expertos. El ensayo clínico INVICTUS se ha erigido como el estudio de mayor potencia sobre el uso de ACOD en pacientes con valvulopatía reumática y FA.

La demostración de la superioridad de AVK en reducción de riesgo de ictus y de mortalidad -e igual riesgo para sangrados mayores- refrenda la no indicación de ACOD en valvulopatía reumática y FA, elevándose así el nivel de evidencia a "B" , y el uso de AVK como tratamiento estándar.

Palabras clave: valvulopatía reumática, fibrilación auricular, anticoagulantes de acción directa, ictus, prevención tromboembólica, sangrado grave, INVICTUS.

Abstract: rheumatic valve disease affects 33 million people, mainly distributed in low- and middle-income countries. The different pathophysiological mechanisms of the disease - especially in rheumatic mitral stenosis - determine a close relationship with the occurrence of atrial fibrillation (AF) as a complication, present in up to 22% of cases. In patients with AF and rheumatic heart valve disease, the risk of stroke increases 20 times compared to the general population, making anticoagulation for thromboembolic prevention mandatory. This high risk of stroke has been the reason for the systematic exclusion of moderate or severe mitral stenosis, rheumatic origin and mechanical heart valve in the various pivotal trials that demonstrated non-inferiority in stroke prevention efficacy of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonists, and their lower risk of major bleeding. To date, the evidence for the use of DOACs in these entities has been sparse, and the indication for VKA as standard treatment has been based on expert opinion. The INVICTUS clinical trial has emerged as the most powerful study on the use of DOACs in patients with rheumatic heart valve disease and AF. The demonstration of the superiority of VKA in reducing the risk of stroke and mortality – and an equal risk for major bleeding - endorses the non-indication of DOACs in rheumatic valve disease and AF, thus raising the level of evidence to "B", and the use of VKA as standard treatment.

Key words: rheumatic valve disease, direct oral anticoagulants, stroke, thromboembolic prevention, major bleeding, INVICTUS.

2. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La valvulopatía reumática es una enfermedad crónica de las válvulas cardíacas, secundaria a la fiebre reumática. Su prevalencia en los países desarrollados de rentas más altas ha experimentado un importante descenso fruto del progreso en la esfera socioeconómica y en el desarrollo de antibioterapias; a diferencia de la población de países en desarrollo de media y baja renta, principal damnificada y que representa el mayor estrato de las treinta y tres millones de personas afectas globalmente.

Esta entidad nosológica acarrea en sí misma una elevada morbimortalidad por eventos tromboembólicos y hemorrágicos. Los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad -especialmente en la estenosis mitral reumática- determinan una estrecha relación con la aparición de FA como complicación, presente hasta en el 22 % de los casos. La FA como entidad arritmogénica *per se* supone un incremento variable del riesgo de ictus de hasta cinco veces con respecto a la población general, mientras que un individuo con FA y estenosis mitral reumática entraña un incremento de hasta 20 veces⁽¹⁾; un riesgo de ictus del 4 al 17% anual que se traduce en la necesidad de tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA y estenosis mitral reumática⁽²⁾. Con el objetivo de disminuir el riesgo de muerte por cualquier causa y la incidencia de ictus y hemorragias graves, desde las últimas guías europeas de 2020 del manejo de la FA se insta a actuar conforme a la estrategia *Atrial fibrillation Better Care -ABC-* en la que la anticoagulación para prevención de ictus representaría el primero de los tres pilares⁽³⁾.

Valvulopatía reumática y anticoagulantes de acción directa. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular

La warfarina como AVK se erigió como primera terapia anticoagulante eficaz comparada con placebo en pacientes con FA no valvular, incluyendo sin valvulopatía y con valvulopatía no significativa. Previamente se observó un mayor riesgo tromboembólico en pacientes con estenosis mitral moderada o grave, reumática, o prótesis mecánicas. Dado el problema ético que suponía el incluir a estos pacientes en el brazo de placebo, se decidió excluirlos del ensayo. Por esta razón la estenosis mitral moderada o grave, reumática y las prótesis mecánicas valvulares fueron, desde entonces, de acuerdo con la opinión de expertos, indicación para la anticoagulación con AVK.

Debido a las interacciones farmacológicas y dietéticas de los AVK, su uso y efectividad pueden verse mermados -especialmente en los países con bajos recursos económicos- por la necesidad de una estrecha monitorización del estatus de coagulación según el INR. La necesidad de fármacos exentos de monitorización motivó al desarrollo de los ACOD: dabigatrán como inhibidor directo de la trombina, y rivaroxabán, edoxabán y apixabán como inhibidores del factor Xa.

En la primera mitad de la década de 2010 se aprobó el empleo de ACOD para prevención de ictus en pacientes con FA no valvular -sin valvulopatía o con valvulopatía no significativa. Los resultados obtenidos en los cuatro principales ensayos clínicos en los que enfrentaron los cuatro ACOD frente a warfarina fueron de no inferioridad para la prevención de ictus y menor riesgo de hemorragia intracraneal en los nuevos anticoagulantes ⁽⁴⁾. Al tratarse de ensayos clínicos de no inferioridad, por cuestiones de diseño, la población sobre la que se realizaron debía tener las mismas características que la de los ensayos clínicos

Valvulopatía reumática y anticoagulantes de acción directa. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular

en las que se comparó la warfarina frente a placebo. De esta forma, la estenosis mitral moderada o grave, reumática y las prótesis mecánicas valvulares fueron también excluidas. La aplicación de subanálisis sobre los individuos incluidos con otras valvulopatías en estos cuatro ensayos demostró el beneficio de los ACOD en este tipo de FA. También los resultados de subanálisis para los pacientes con bioprótesis sirvieron de precedente para la aprobación del uso de rivaroxabán tras la no inferioridad en eficacia y mejor perfil de seguridad demostrado en el ensayo clínico *RIVER*⁽⁵⁾.

La exclusión de la estenosis mitral reumática y la prótesis mecánica valvular en los ensayos clínicos y metaanálisis sobre el empleo de ACOD ha sido la razón por la que apenas hay evidencia acerca de su eficacia y seguridad en estas entidades. Sin embargo, la recomendación de clase III de no emplear ACOD en prótesis mecánica valvular pasó a tener un nivel de evidencia B tras los resultados del ensayo *RE-ALIGN*. Este ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó dabigatrán frente a warfarina en pacientes con FA y prótesis mecánicas aórtica o mitral tuvo que detenerse en fase 2 debido al exceso de eventos isquémicos y hemorrágicos en el brazo de dabigatrán⁽⁶⁾.

La constante evidencia en favor de los ACOD ha resultado en su aprobación para la prevención tromboembólica de pacientes tanto con FA sin valvulopatía como con valvulopatía no significativa o bioprótesis. Si bien es cierto que la indicación de AVK en los casos de prótesis mecánicas se constató tras el ensayo *RE-ALIGN*, la evidencia acerca del uso de ACODs en los casos de valvulopatía reumática es escasa gracias a su exclusión sistemática de estudios anteriores. Así, la **hipótesis** de este trabajo es: los

Valvulopatía reumática y anticoagulantes de acción directa. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular

ACODs son al menos no inferiores a los AVK en eficacia y seguridad para la prevención tromboembólica en pacientes con valvulopatía reumática y FA.

En virtud de lo anterior y para responder a la hipótesis, se definen a continuación los **objetivos** de este trabajo:

- Revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los ACOD en la prevención tromboembólica de pacientes con FA y valvulopatía reumática frente al tratamiento estándar
- Análisis crítico de dicha evidencia
- Establecer conclusiones sobre la demostración de la hipótesis



3. MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de literatura se llevó a cabo en las bases de datos online Pubmed y Scopus, sin restricciones de año de publicación ni de idioma.

Entre los criterios de elegibilidad se incluyeron estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, con diseño de superioridad o de no inferioridad, donde se compararon los ACODs con el tratamiento estándar de la FA en pacientes diagnosticados de valvulopatía reumática en términos de eficacia y seguridad; la primera definida por la reducción de eventos de tipo ictus y eventos tromboembólicos sistémicos, y la segunda definida por la tasa de reducción de hemorragias graves e intracraneales. El apoyo o rechazo de la hipótesis de este trabajo no constó como criterio de elegibilidad.

En Pubmed se configuró la ecuación de búsqueda de acuerdo al uso de los operadores booleanos "AND" y "OR" , y de descriptores MeSH (Medical Subject Headings Terms) y no MeSH tal que:
"("Rheumatic Heart Disease"[Mesh]) AND "Atrial Fibrillation"[Mesh]) AND ((((((("Rivaroxaban"[Mesh]) OR "Dabigatran"[Mesh]) OR "apixaban" [Supplementary Concept]) OR "edoxaban" [Supplementary Concept]) OR "NOAC") OR "ACOD") OR "Non-vitamin k antagonist anticoagulant")" .

Ante la poca evidencia al respecto, se decidió ampliar la búsqueda bibliográfica en la base de datos Scopus -sin restricción del lenguaje y con operadores booleanos- con la siguiente ecuación: " (TITLE-

Valvulopatía reumática y anticoagulantes de acción directa. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular

ABS-KEY (rheumatic AND heart AND disease) AND TITLE-ABS-

KEY (atrial AND fibrillation) AND TITLE-ABS-KEY (noac) OR TITLE-ABS-KEY (acod) OR TITLE-ABS-

KEY (rivaroxaban) OR TITLE-ABS-KEY (apixaban) OR TITLE-ABS-KEY (edoxaban) OR TITLE-ABS-

KEY (dabigatran)” .

En aras de una discusión más profunda, se decidió hacer la pertinente búsqueda en Pubmed respecto a la evidencia sobre la eficacia y seguridad que entraña el uso de ACODs en pacientes con fibrilación auricular y estenosis mitral moderada o grave. Se definieron los mismos criterios de elegibilidad que los descritos anteriormente, con la añadidura de que los estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis fueran llevados a cabo en población de origen asiático.



Se configuró la ecuación de búsqueda de acuerdo al uso de los operadores booleanos “AND” y “OR” , y de descriptores MeSH (Medical Subject Headings Terms) y no MeSH tal que: “(“Mitral Valve Stenosis”[Mesh]) AND “Atrial Fibrillation”[Mesh]) AND (((((((“Direct Oral Anticoagulants” OR “Rivaroxaban”[Mesh]) OR “Dabigatran”[Mesh]) OR “apixaban” [Supplementary Concept]) OR “edoxaban” [Supplementary Concept]) OR “NOAC”) OR “ACOD”) OR “Non-vitamin k antagonist anticoagulant”)” .

4. RESULTADOS

En la primera ecuación de búsqueda se obtuvieron 111 registros, de los cuales 9 fueron descartados por duplicidad y 92 después de aplicar screening sobre título y resumen. 10 publicaciones fueron sometidas a una lectura completa para valorar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad; permitió excluir 9 y quedarnos con uno de ellos: el ensayo clínico *INVICTUS*.

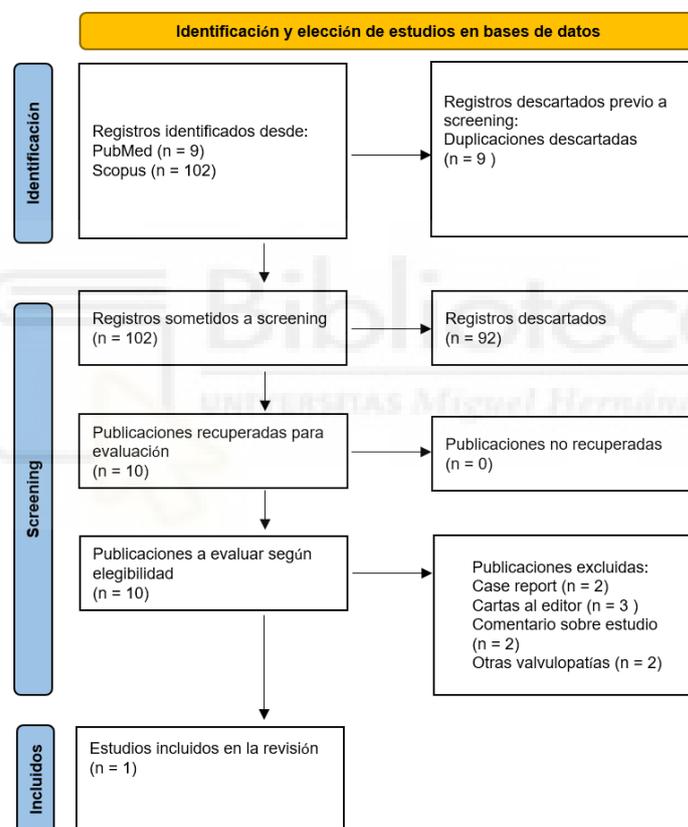


Figura 1: diagrama de flujo PRISMA 2020 de la selección de estudios para la primera ecuación de búsqueda⁽⁷⁾

INVICTUS es un ensayo clínico de no inferioridad internacional, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta y con evaluación a ciegas de los resultados. De diseño paralelo, en este estudio se quiso probar la hipótesis de no inferioridad de rivaroxabán frente a AVK para la prevención tromboembólica en pacientes de países de baja y media renta con FA, valvulopatía reumática y riesgo elevado de ictus^(8,9).

Los participantes fueron personas mayores de 18 años con valvulopatía reumática demostrada por ecocardiograma, fibrilación o flutter auricular presente o pasada y un mayor riesgo de ictus marcado por la presencia de al menos uno de los siguientes factores: puntuación de CHA₂DS₂VASc igual o superior a 2, estenosis mitral con un área valvular de 2 cm² o menor, o la presencia de trombo o ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda. Se distribuyeron de forma aleatorizada con ratio 1:1; 2275 pacientes en el brazo de 20 mg diarios de rivaroxabán frente a 2256 pacientes en el brazo de una dosis diaria de AVK ajustada a INR para un objetivo de entre 2 y 3. Los pacientes del grupo de AVK, acudirían como mínimo una vez al mes al centro correspondiente para la monitorización del INR. El 56,1 % de los pacientes tenía a los 6 meses de seguimiento un INR en rango terapéutico; el 59,0 % al año; el 65,3 % a los 2 años; 65,1 % a los 3 años y el 64,1 % a los 4 años.

En lo referente a la adherencia, en la tabla 1 se exponen unas tasas de abandono mayores en el grupo de rivaroxabán, siendo las causas más frecuentes la indicación de cirugía de recambio valvular y la decisión propia del paciente.

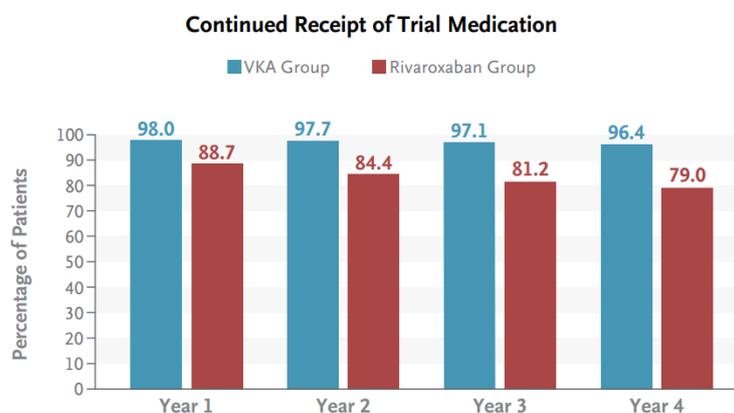


Tabla 1: porcentaje de pacientes con adherencia total al tratamiento en los grupos de AVK y de rivaroxabán ⁽⁹⁾

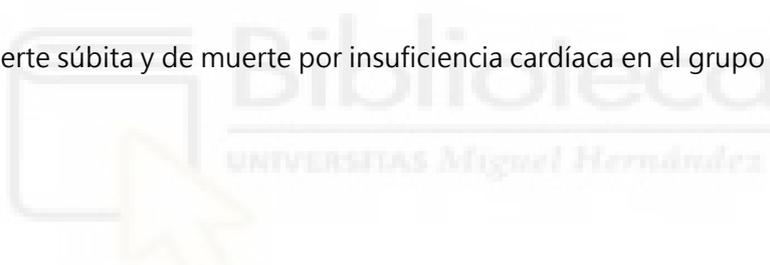
Valvulopatía reumática y anticoagulantes de acción directa. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular

Characteristic	Overall (N=4531)	Rivaroxaban (N=2275)	Vitamin K Antagonist (N=2256)
Age — yr	50.5±14.6	50.7±14.8	50.3±14.4
Female sex — no. (%)	3274 (72.3)	1648 (72.4)	1626 (72.1)
Systolic blood pressure — mm Hg	115.7±17.5	116.0±17.7	115.5±17.4
Body-mass index†	24.5±5.9	24.4±5.7	24.6±6.1
Creatinine clearance — ml/min	80.6±30.4	80.0±30.2	81.1±30.7
Congestive heart failure — no. (%)	1745 (38.5)	879 (38.6)	866 (38.4)
Hypertension — no. (%)	1057 (23.3)	522 (22.9)	535 (23.7)
Diabetes mellitus — no. (%)	290 (6.4)	158 (6.9)	132 (5.9)
Stroke — no. (%)	505 (11.1)	248 (10.9)	257 (11.4)
Transient ischemic attack — no. (%)	147 (3.2)	75 (3.3)	72 (3.2)
Coronary artery disease — no. (%)	52 (1.1)	32 (1.4)	20 (0.9)
Percutaneous valvuloplasty — no. (%)	506 (11.2)	265 (11.6)	241 (10.7)
Mitral-valve repair — no. (%)	155 (3.4)	75 (3.3)	80 (3.5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score‡	1.9±1.4	2.0±1.4	1.9±1.4
Inclusion criteria met — no. (%)			
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2	2557 (56.4)	1295 (56.9)	1262 (55.9)
Moderate-to-severe mitral stenosis§	3711 (81.9)	1871 (82.2)	1840 (81.6)
Left atrial spontaneous echo contrast	527 (11.6)	278 (12.2)	249 (11.0)
Left atrial thrombus on echocardiography	304 (6.7)	151 (6.6)	153 (6.8)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 as only criterion	697 (15.4)	342 (15.0)	355 (15.7)
Moderate-to-severe mitral stenosis as only criterion	1657 (36.6)	827 (36.4)	830 (36.8)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 and moderate-to-severe mitral stenosis	1788 (39.5)	916 (40.3)	872 (38.7)
Echocardiographic findings — no./total no. (%)¶			
Mitral-valve stenosis			
Absent	647/4489 (14.4)	324/2255 (14.4)	323/2234 (14.5)
Present	3830/4489 (85.3)	1927/2255 (85.5)	1903/2234 (85.2)
Valve area <1.0 cm ²	1042/3830 (27.2)	506/1927 (26.3)	536/1903 (28.2)
Mitral-valve regurgitation			
Absent	766/4489 (17.1)	390/2255 (17.3)	376/2234 (16.8)
Present	3709/4489 (82.6)	1860/2255 (82.5)	1849/2234 (82.8)
Moderate	1317/3709 (35.5)	667/1860 (35.9)	650/1849 (35.2)
Severe	831/3709 (22.4)	421/1860 (22.6)	410/1849 (22.2)
Medications received — no. (%)			
Any vitamin K antagonist	2394 (52.8)	1218 (53.5)	1176 (52.1)
Prophylaxis for rheumatic fever	1445 (31.9)	715 (31.4)	730 (32.4)
Beta-blocker	3276 (72.3)	1612 (70.9)	1664 (73.8)
ACE inhibitor or ARB	1283 (28.3)	651 (28.6)	632 (28.0)
Digoxin	1925 (42.5)	991 (43.6)	934 (41.4)
Calcium-channel blocker	267 (5.9)	136 (6.0)	131 (5.8)
Diuretic	3825 (84.4)	1931 (84.9)	1894 (84.0)
Treatment for HIV infection or AIDS	58 (1.3)	25 (1.1)	33 (1.5)

Tabla 2: características basales de los pacientes incluidos en el ensayo clínico INVICTUS⁽⁹⁾

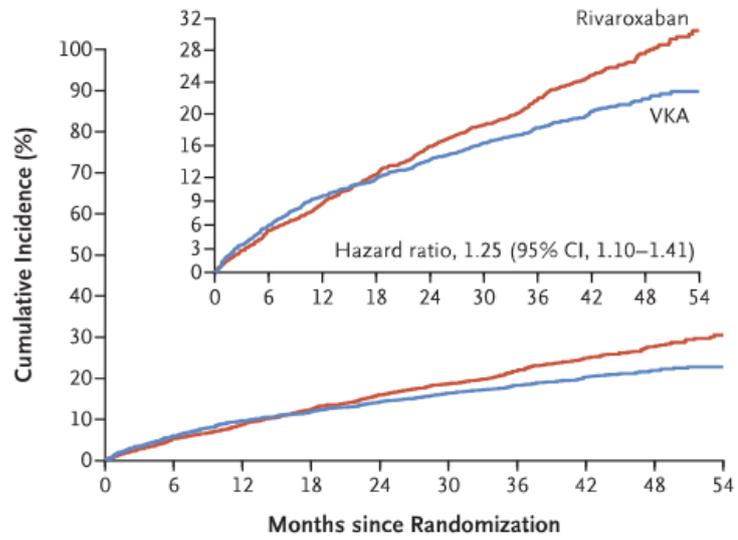
El análisis estadístico primario se realizó por intención de tratar, con diseño de no inferioridad. Tras demostrarse la no proporcionalidad entre las curvas de supervivencia de ambos grupos por el método Kaplan-Meier, se decidió, además del cálculo del Hazard Ratio para los resultados de eficacia y supervivencia por el método de Cox, emplear el tiempo medio de supervivencia restringido (RMST).

El objetivo primario de eficacia se definió como la variable compuesta de ictus, embolismo sistémico, infarto de miocardio o muerte de origen cardiovascular o desconocida. Se objetivaron 560 eventos principales en el grupo de rivaroxabán por los 446 en el grupo de AVK (Hazard ratio proporcional de 1,25; IC 95 % (1,10 - 1,41)) (tabla 3, figura 2). El RMST fue de 1599 días en el brazo de rivaroxabán y 1675 días en el grupo de AVK (diferencia de -76 días; IC 95 % (-121 - -31 días); p valor <0,001 para superioridad de AVK). El número de ictus, a expensas del tipo isquémico, fue superior en el brazo de rivaroxabán, de la misma manera que se observó también una mayor mortalidad en el grupo de rivaroxabán (diferencia de RMST de -72 días; IC 95 % (-117 - -28 días) (tabla 3, figura 3). Dicha mayor mortalidad se dio a costa de tasas menores de muerte súbita y de muerte por insuficiencia cardíaca en el grupo de AVK.



Resultados % por año (n)	Rivaroxabán (n = 2275)	VKA (n = 2256)	HR (IC 95 %)	Diferencia RMST, Días (IC 95 %)	p valor (RMST)
Variable primaria compuesta	8,2 (560)	6,5 (446)	1,25 (1,10-1,41)	-76 (-121, -31)	0,001
Mortalidad	8,0 (552)	6,4 (442)	1,23 (1,09-1,40)	-72 (-117, -28)	0,001
Causa cardiovascular	6,33 (439)	4,84 (337)	1,29 (1,12-1,49)	-68 (-110, -26)	0,001
Ictus isquémico	1,1 (74)	0,7 (48)	1,53 (1,06-2,20)	-23 (-40, -6)	0,01

Tabla 3: Resultados de eficacia del análisis por intención de tratar en los grupos de rivaroxabán y de AVK en el ensayo clínico INVICTUS⁽⁹⁾



No. at Risk										
Rivaroxaban	2275	2124	2023	1931	1838	1750	1356	876	451	144
VKA	2256	2100	2003	1944	1880	1809	1392	881	462	138

Figura 2: Incidencia acumulada de la variable principal de eficacia compuesta por ictus, embolismo sistémico, infarto de miocardio y muerte de origen cardiovascular o desconocido; calculada según el método de Kaplan Meier y representada en escala lineal ⁽⁹⁾



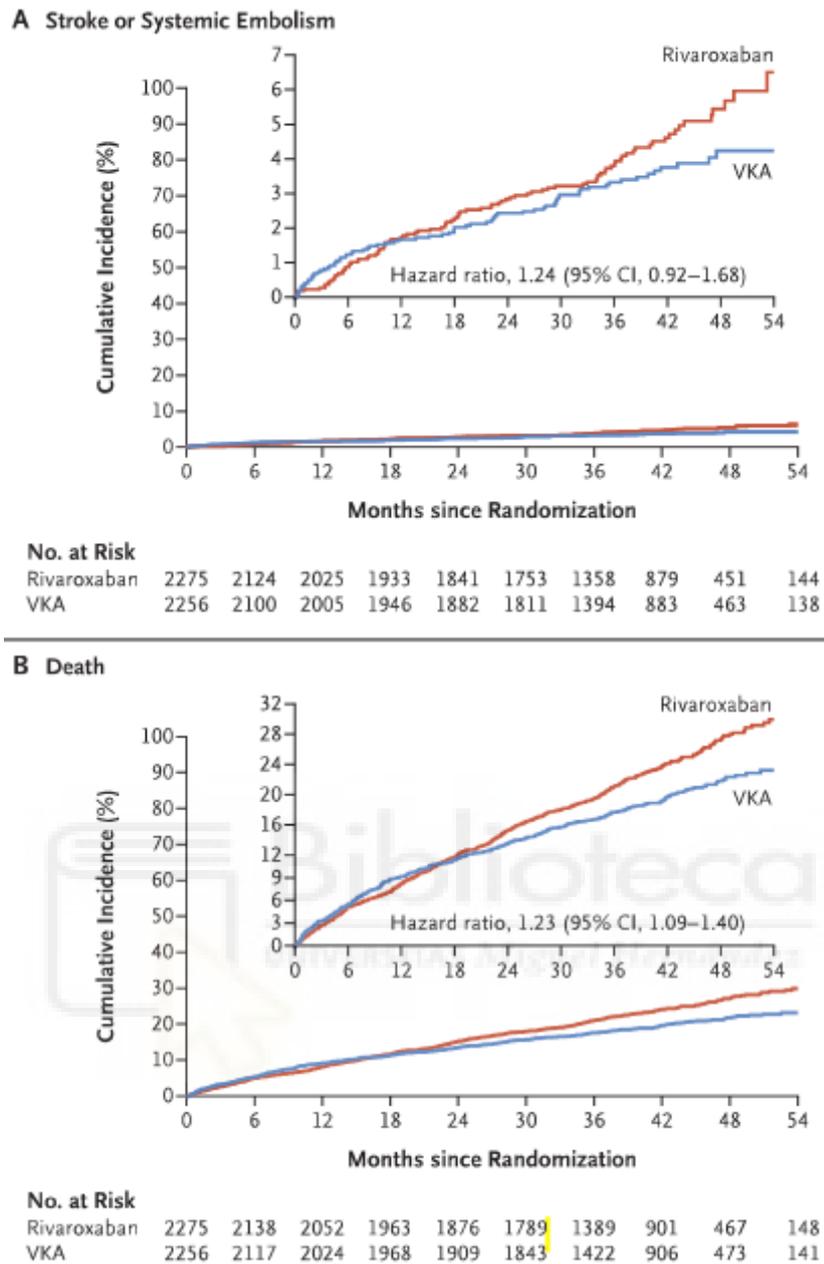


Figura 3: Incidencia acumuladas de las variables secundarias de eficacia ictus o embolismos sistémico (A) y de muerte (B); calculada según el método de Kaplan Meier y representada en escala lineal⁽⁹⁾

El resultado objetivo principal de seguridad fue el sangrado grave de acuerdo con la definición de la *International Society of Thrombosis and Hemostasis* (Tabla S1). Se realizó un segundo tipo de análisis, el análisis de tratamiento. En éste se incluyeron aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación. Se contabilizaron todos los eventos sucedidos o bien hasta cinco días tras el abandono de la

medicación, o bien hasta la fecha de la última visita de seguimiento, decantándose por la opción más temprana. Los resultados en términos de eficacia fueron similares que en el análisis por intención de tratar. Por lo que respecta a la seguridad, no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuestión de sangrados graves (Hazard Ratio: 0,76; IC 95 % (0,51-1,15); Diferencia en RMST de 11 días (IC 95 %: -5-28)) (tabla 4).

Resultados de eficacia % por año (n)	Rivaroxabán (n = 2265)	VKA (n = 2251)	HR (IC 95 %)	Diferencia RMST, Días (IC 95 %)	p valor (RMST)
Variable primaria compuesta	8,06 (481)	6,33 (426)	1,26 (1,10-1,43)	-67 (-110, -24)	0,002
Mortalidad	7,58 (459)	6,10 (416)	1,23 (1,08-1,40)	-57 (-98, -15)	
Causa cardiovascular	5,98 (362)	4,68 (319)	1,26 (1,08-1,47)	-49 (-87, -10)	
Ictus	1,39 (83)	0,87 (59)	1,54 (1,10-2,16)	-29 (-49, -9)	
Resultados de seguridad % por año (n)					
Sangrado grave	0,67 (40)	0,86 (56)	0,76 (0,51-1,35)	11 (-5, +28)	0,18

Tabla 4: Análisis de tratamiento de los resultados de seguridad y eficacia de los grupos de rivaroxabán y AVK en el ensayo clínico INVICTUS⁽⁹⁾

La segunda ecuación de búsqueda resultó en 15 registros, de los cuales 8 fueron descartados después de aplicar screening sobre título y resumen. 7 publicaciones fueron sometidas a una lectura completa para valorar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad; permitió excluir 6 y quedarnos con uno de ellos.

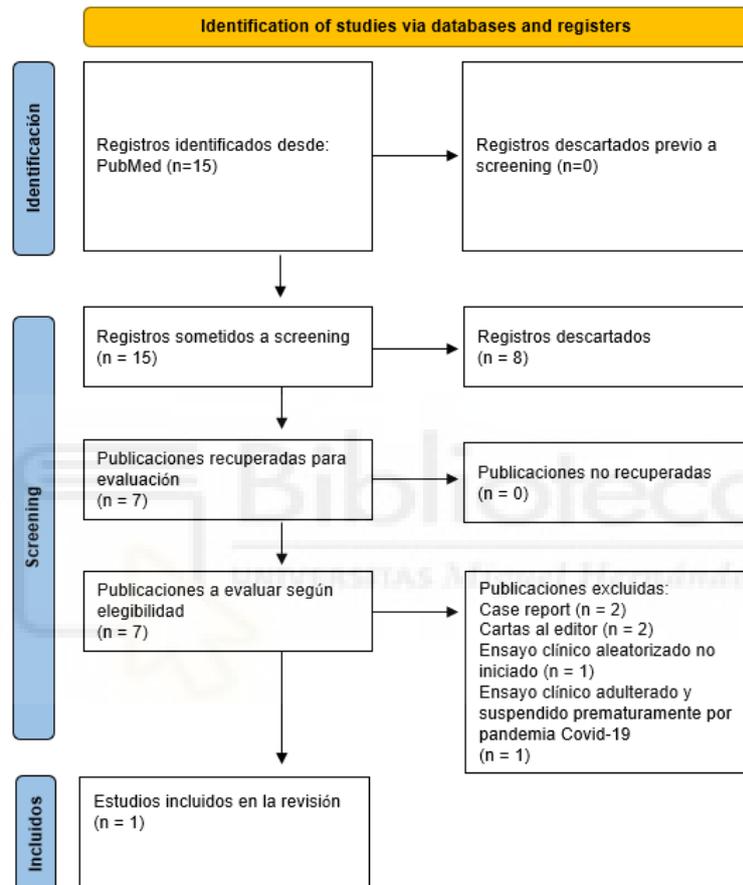


Figura 4: diagrama de flujo de la selección de estudios: ecuación de búsqueda para estenosis mitral moderada o grave⁽⁷⁾

Ju Youn Kim *et al*/llevaron a cabo un estudio observacional de cohortes históricas para la evaluación de la eficacia de ACOD en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular y estenosis mitral frente a AVK⁽¹⁰⁾. Emplearon la base de datos del sistema nacional de salud de Corea del Sur para la búsqueda e inclusión de pacientes. Para ello se establecieron como criterios de inclusión haber tenido fibrilación auricular y estenosis mitral, además de haber recibido durante más de tres semanas

tratamiento anticoagulante, entre 2008 y 2017. Se identificaron inicialmente 29889 pacientes que tuvieron estenosis mitral y fibrilación auricular; se excluyeron 11647 pacientes que se sometieron a cirugía valvular, y a 10885 por no recibir tratamiento anticoagulante alguno. De los 7357 restantes, 1917 recibieron ACOD y 5440 warfarina. Se recurrió al pareamiento por puntaje de propensión 1:1 para la generación de un grupo de 1115 pacientes de ACOD y otro grupo de 1115 pacientes de warfarina.

A lo largo del seguimiento -media de 27 meses- se objetivó una reducción significativa en la respuesta principal de eficacia -ictus isquémicos o embolismos sistémicos- en el grupo de ACOD; 30 eventos por los 146 del grupo de warfarina (Hazard Ratio de 0,28; IC 95 % entre 0,18 y 0,45; $p < 0,0001$). También se determinó una reducción en mortalidad por cualquier causa (Hazard Ratio de 0,41; IC 95 % entre 0,30 y 0,56; $p < 0,0001$).

Por último, para la hemorragia intracraneal como variable de seguridad no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (Hazard Ratio: 0,53; IC 95 % entre 0,22 y 1,26; $p = 0,14$).

5. DISCUSIÓN

La exclusión sistemática de los pacientes con estenosis mitral reumática en los diferentes ensayos clínicos donde se testó el uso de ACOD en pacientes con FA, ha motivado a que el ensayo INVICTUS sea la evidencia disponible más poderosa hasta la fecha para estos pacientes.

Los resultados esperables, acorde a los ensayos clínicos pivotaes en FA sin valvulopatía significativa, hubieran sido la no inferioridad de rivaroxabán en la prevención de ictus y una importante reducción en el riesgo de ictus hemorrágico^(4,11). Dada la escasa evidencia disponible sobre la valvulopatía reumática, se decidió llevar a cabo una segunda ecuación de búsqueda acerca del uso de ACOD en estenosis mitral y, de forma imperativa, sobre población asiática. Este último aspecto es importante porque entorno al 95 % de los casos de estenosis mitral en países asiáticos son de etiología reumática⁽¹²⁾. Los resultados de Ju Youn Kim *et al* en la población surcoreana no diferían con esos resultados esperables y apoyaban la hipótesis formulada de este trabajo. Sin embargo, pese a que podría suponer un punto de partida de cara a futuros estudios como generador de hipótesis, hay que considerar que es un estudio de cohortes retrospectivo sujeto a numerosas limitaciones, como el hecho de emplear datos indirectos o no saber el grado de control del estatus de coagulación, entre otros. Se considera de especial relevancia el desconocimiento de tanto la indicación de ACOD en estos pacientes como de la etiología y gravedad de la estenosis mitral; su uso estaba aprobado para estenosis mitrales leves o de origen no reumático de

forma que, en caso de tener éstas una importante representación en el grupo de ACOD, se podría haber sobreestimado su efecto en la reducción de ictus y mortalidad.

En contraposición a estos estudios, y de forma sorprendente, en INVICTUS el patrón de eventos fue completamente distinto. Primeramente, se dieron unas tasas globales de ictus y embolismos sistémicos por debajo de lo esperado. INVICTUS fue un ensayo clínico dirigido por evento en el que se calculó previamente la necesidad de 1079 eventos para el objetivo primario de eficacia original -ictus o embolismos sistémicos- y así poder alcanzar una potencia estadística del 80%. Ante la necesidad de un seguimiento muy estirado en el tiempo por esta baja tasa de eventos, se decidió modificarlo a la variable compuesta de eficacia mencionada en resultados. Tanto ésta como la modificación del margen mínimo de no inferioridad de 1,46 a 1,186 estuvieron basadas en la evidencia del ensayo clínico de no inferioridad *ACTIVE*, en el cual se comparó clopidogrel más aspirina con AVK en pacientes con FA ⁽¹³⁾.

La causa de la baja tasa de ictus podría deberse a que su incidencia en estos pacientes puede estar sobreestimada. Se recuerda que la exclusión de índole ética de los pacientes con valvulopatía reumática y FA derivó de la opinión de expertos y de datos de estudios observacionales retrospectivos de los años 60 y 80. Sin embargo, una de las razones por las que se puede estar sobreestimando el riesgo de ictus es porque el incremento en 20 veces del riesgo de ictus con respecto a la población normal es un riesgo relativo del estudio de Framingham (1987) tras pareamiento por edad, sexo e hipertensión. Así, Wolf *et al*, en este mismo estudio, también mencionaron que el riesgo absoluto de ictus en pacientes con

valvulopatía reumática y FA era de 4,5 por cada 100 pacientes-año, similar al riesgo absoluto en la FA no valvular (4,2 por cada 100 pacientes-año) ⁽¹⁾. También las diferencias poblacionales podrían influir en este aspecto; los pacientes del estudio INVICTUS tuvieron una edad media de 51 años frente a los 73 años en ROCKET AF (11) -ensayo pivotal donde se comparó rivaroxabán con AVK en FA sin valvulopatía significativa-; 72 % fueron mujeres frente al 40 %; diferentes etnias o menor riesgo tromboembólico, pues el 40 % de los pacientes en INVICTUS presentaron una puntuación CHA₂DS₂VASc menor a 2 mientras que en ROCKET AF la puntuación media CHADS₂ fue de 3,46.

Como bien se observa en la figura 2, no empezó a haber diferencias en la incidencia acumulada de la variable compuesta de eficacia hasta la semana 20 de seguimiento. La consecuente no proporcionalidad de hazards entre el grupo de rivaroxabán y AVK en los diferentes puntos temporales del seguimiento disminuye la potencia estadística del cálculo de Hazard Ratio por el modelo de regresión de Cox ^(14,15). Así, y adecuadamente, se recurrió a la medición de la diferencia en RMST entre ambos grupos, a partir de la cual se pudo colegir que, de forma estadísticamente significativa, rivaroxabán era inferior a AVK para la prevención de la respuesta principal de eficacia del estudio. En añadidura, en el hipotético caso de que hubiera existido proporcionalidad para Hazard, rivaroxabán hubiera sido de nuevo inferior respecto a AVK para la prevención de la respuesta principal de eficacia, pues el intervalo de confianza al 95 % (1,10-1,41) incluye y supera el dintel mínimo de inferioridad de 1,186 para hazard ratios.

La principal preocupación de los resultados de este estudio reside en las altas tasas de mortalidad en una población tan joven y en la reducción del riesgo de mortalidad por el tratamiento con AVK: 552 muertes a razón de una tasa del 7,92 %/año en el grupo experimental y 442 muertes a razón de una tasa del 6,35 %/año en el grupo de AVK con una diferencia en RMST de -72 días, traduciéndose en una reducción de la mortalidad con AVK. Tanto la elevada tasa de mortalidad como las diferencias entre ambos grupos se dieron a expensas de un origen cardiovascular: muerte súbita y muerte por insuficiencia cardíaca, principalmente. Las figuras 2 y 3 son útiles para ver si puede existir correlación entre las diferencias de incidencia acumulada vistas en las curvas para la respuesta principal de eficacia, la mortalidad y el ictus o embolismo sistémico. Las diferencias entre el grupo de rivaroxabán y el grupo de AVK comienzan a verse a partir de la semana 20 tanto para las curvas de incidencia acumulada de la respuesta principal de eficacia como para las de mortalidad; se podría inferir que la mortalidad tiene un efecto importante en la generación de diferencia en lo que a la respuesta principal de eficacia respecta. De forma similar, las diferencias no significativas entre las curvas de incidencia acumulada de ictus se dan a partir de la semana 32, siendo despreciable su influencia en la mortalidad.

El hecho de que INVICTUS sea un ensayo clínico de etiqueta abierta puede incidir en la diferencia de adherencia entre ambos brazos. Los pacientes, a diferencia del doble-ciego, conocían qué tratamiento estaban recibiendo y, ante la idea de estar siendo tratados con un tratamiento experimental no probado para su enfermedad, los pacientes del brazo de rivaroxabán podían presentar una mayor susceptibilidad

de abandono del tratamiento, incurriendo así en un posible sesgo de retención del sujeto ⁽¹⁶⁾. La determinación del INR al menos una vez al mes durante el seguimiento para los pacientes tratados con AVK no se corresponde con la práctica clínica real en los países de baja y media renta; de acuerdo al estudio REMEDY ⁽¹²⁾, el 12,2 % no se les realiza monitorización del INR y solo el 28,3 % presentan un INR en rango terapéutico, totalmente opuesto al 64,1 % de los pacientes en el estudio INVICTUS tras 4 años de seguimiento.

En el diseño del estudio estaba preespecificado la intención de realizar un análisis primario con intención de tratar y un análisis estadístico secundario por tratamiento. Este detalle disminuye la probabilidad de sesgo de atrición ⁽¹⁶⁾. Una de las preguntas que se puede plantear es si la considerablemente menor adherencia al tratamiento en el grupo de rivaroxabán (79% vs 96,7 % en AVK) podría ser responsable de parte de estas diferencias para la mortalidad y para la respuesta principal de eficacia. De ahí radica la importancia del análisis secundario por tratamiento que se explicó en resultados. La ventaja del análisis por intención de tratar es que, al incluir a todos los individuos aleatorizados, conserva las propiedades y ventajas de la aleatorización para la prevención de sesgos sistemáticos. En el caso del análisis por tratamiento, dado que incluye a aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis, se ajusta para la falta de adherencia y aporta información complementaria al análisis por intención de tratar: la potencial magnitud de los efectos del tratamiento en condiciones de adherencia ideal, y el posible efecto de la no adherencia sobre los resultados obtenidos en el análisis por intención de tratar. Dado que en INVICTUS

no hubo diferencias entre ambos análisis, se dedujo que la mayor falta de adherencia en el grupo de rivaroxabán no afectó a los resultados obtenidos. Por otro lado, como ocurrió en el ensayo WARCEF -se comparó la eficacia de warfarina con aspirina para la reducción del riesgo de mortalidad o ictus en pacientes con fracción de eyección cardíaca reducida- estas diferencias más allá de la semana 20 entre ambos grupos podría deberse a un retraso en el alcance del máximo beneficio de la warfarina⁽¹⁷⁾.

Los resultados sobre la mortalidad y la presencia de insuficiencia cardíaca en el 38,5 % de los pacientes desde el inicio del seguimiento ponen de manifiesto la importancia de un abordaje desde múltiples perspectivas; la estrategia *ABC- Atrial fibrillation Better Care-*, además de la anticoagulación y prevención del ictus, insta a aunar esfuerzos para el buen control de los síntomas de la FA y para el control de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. Dado el contexto de los países en el que se da mayoritariamente la valvulopatía reumática, donde las dificultades socioeconómicas dificultan enormemente la posibilidad de control de INR en el tratamiento con AVK -únicamente un 30 % se mantienen en rango terapéutico⁽¹²⁾-, es de suma importancia generar más evidencia sobre el uso de ACOD para la prevención tromboembólica. De esta forma se podría dilucidar sobre dónde habría que invertir desde el punto de vista sanitario-económico: o bien en aumento de infraestructuras y personal médico para un mejor control del INR en AVK o, por el contrario, fomentar el uso de ACOD en estos países de baja y media renta. Por el momento, y con la evidencia disponible hasta la fecha, se debe seguir empleando AVK para la prevención tromboembólica en pacientes con valvulopatía reumática y FA.

6. CONCLUSIONES

La evidencia disponible permite colegir que los AVK son superiores en eficacia para la prevención tromboembólica en pacientes con FA y valvulopatía reumática.

Los ACOD y los AVK presentan un perfil de seguridad similar para la prevención de tromboembolismo en pacientes con FA y valvulopatía reumática.

Finalmente, de acuerdo con el desarrollo de este trabajo, no se cumple la hipótesis formulada. No sería ético reconsiderar nuevas investigaciones en este tipo de pacientes una vez demostrada la superioridad de AVK en eficacia respecto a ACOD en este campo. Se eleva a nivel de evidencia "B" la no indicación de ACOD en pacientes con fibrilación auricular y valvulopatía reumática.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med. 1987 Sep;147(9):1561-4
2. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zühlke LJ. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep 18;72(12):1397-1416. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.063
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 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 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
5. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Hoffmann-

- Filho CR, de Lemos Soares Patriota R, Leiria TLL, Lamprea D, Precoma DB, Atik FA, Silveira FS, Farias FR, Barreto DO, Almeida AP, Zilli AC, de Souza Neto JD, Cavalcante MA, Figueira FAMS, Kojima FCS, Damiani L, Santos RHN, Valeis N, Campos VB, Saraiva JFK, Fonseca FH, Pinto IM, Magalhães CC, Ferreira JFM, Alexander JH, Pavanello R, Cavalcanti AB, Berwanger O; RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*. 2020 Nov 26;383(22):2117-2126. doi: 10.1056/NEJMoa2029603
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
8. Karthikeyan G, Connolly SJ, Ntsekhe M, Benz A, Rangarajan S, Lewis G, Yun Y, Sharma SK, Maklady F, Elghamrawy AE, Kazmi K, Cabral TTJ, Dayi H, Changsheng M, Gitura BM, Avezum A, Zuhlke L, Lwabi P, Haileamlak A, Ogah O, Chillo P, Paniagua M, ElSayed A, Dans A, Gondwe-Chunda L, Molefe-Baikai OJ, Gonzalez-Hermosillo JA, Hakim J, Damasceno A, Kamanzi ER, Musuku J, Davletov K, Connolly K, Mayosi BM, Yusuf S; INVICTUS Investigators. The INVICTUS rheumatic heart disease

research program: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized trial of rivaroxaban compared to vitamin K antagonists in rheumatic valvular disease and atrial fibrillation.

Am Heart J. 2020 Jul;225:69-77. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.018

9. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, Damasceno A, Avezum A, Dans AML, Gitura B, Hu D, Kamanzi ER, Maklady F, Fana G, Gonzalez-Hermosillo JA, Musuku J, Kazmi K, Zühlke L, Gondwe L, Ma C, Paniagua M, Ogah OS, Molefe-Baikai OJ, Lwabi P, Chillo P, Sharma SK, Cabral TTJ, Tarhuni WM, Benz A, van Eikels M, Krol A, Pattath D, Balasubramanian K, Rangarajan S, Ramasundarahettige C, Mayosi B, Yusuf S; INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2022 Sep 15;387(11):978-988. doi: 10.1056/NEJMoa2209051
10. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Mitral Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2019 Mar 19;73(10):1123-1131. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.047
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
12. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Joachim A, Daniels R, Francis V, Ogendo S, Gitura B, Mondo C, Okello E, Lwabi P, Al-Kebisi MM, Hugo-Hamman C, Sheta SS, Haileamlak A, Daniel W, Goshu DY, Abdissa SG, Desta AG, Shasho BA, Begna DM,

- ElSayed A, Ibrahim AS, Musuku J, Bode-Thomas F, Okeahialam BN, Ige O, Sutton C, Misra R, Abul Fadl A, Kennedy N, Damasceno A, Sani M, Ogah OS, Olunuga T, Elhassan HH, Mocumbi AO, Adeoye AM, Mntla P, Ojji D, Mucumbitsi J, Teo K, Yusuf S, Mayosi BM. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1115-22a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu449
13. ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78. doi: 10.1056/NEJMoa0901301
14. Huang B, Kuan PF. Comparison of the restricted mean survival time with the hazard ratio in superiority trials with a time-to-event end point. *Pharm Stat*. 2018 May;17(3):202-213. doi: 10.1002/pst.1846
15. Gregson J, Sharples L, Stone GW, Burman CF, Öhrn F, Pocock S. Nonproportional Hazards for Time-to-Event Outcomes in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 22;74(16):2102-2112. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1034
16. Beyer-Westendorf J, Büller H. External and internal validity of open label or double-blind trials in oral anticoagulation: better, worse or just different? *J Thromb Haemost*. 2011 Nov;9(11):2153-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04507.x
17. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ,

Valvulopatía reumática y anticoagulantes de acción directa. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular

Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R; WARCEF

Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med.

2012 May 17;366(20):1859-69. doi: 10.1056/NEJMoa1202299

8. ANEXO

Fatal bleeding
and/or
Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome
and/or
Bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 g/dL (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells

Tabla S1: Definición de sangrado grave de acuerdo a la *International Society of Thrombosis and Hemostasis*⁽⁹⁾

Elche, a 10/02/2023	
Nombre del tutor/a	Vicente Ignacio Arrarte Esteban
Nombre del alumno/a	Álvaro Rodríguez-Lescure González
Tipo de actividad	2. Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Valvulopatía reumática y ACOD. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular.
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230209163635
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.VIAE.ÁRG.230209
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Valvulopatía reumática y ACOD. Evidencias de eficacia y seguridad en la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,



Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación



Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Imagen S1: Informe de evaluación y autorización de investigación responsable de TFG por parte del CEII