



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

**PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA  
FIBRILACIÓN AURICULAR.  
PERFILES DE LOS  
BIOMARCADORES ESPECÍFICOS  
DE DAÑO TISULAR E  
INFLAMACIÓN.**

**Trabajo de Fin de Grado para optar al título de “Grado en  
Medicina”**

**Alumna: Paula Castillo Martínez**

**Director: Dr. D Aurelio Quesada Dorador**

**Codirector: Dr. D Javier Quesada Ocete**

**Valencia, a 10 de Mayo de 2023**



## **Agradecimientos**

En primer lugar, agradecer al Dr. Aurelio Quesada Dorador y al Dr. Javier Quesada Ocete por haberme inculcado que una gran recompensa requiere de un gran esfuerzo. Vuestra paciencia y disponibilidad plena han sido un verdadero regalo, permitiéndome aprender de vuestra sabiduría y experiencia. Espero poder algún día retribuir todo lo que habéis hecho por mí.

A la universidad Católica de Valencia por tutelarme en el camino y llenarme de valores.

A mis padres, hoy gracias a vuestro enorme esfuerzo y sacrificio, he alcanzado mi sueño de convertirme en médico. Puedo decir con orgullo que soy quien soy gracias a vosotros.

A mi hermano, por ser mi referente. Gracias por enseñarme que el éxito se alcanza con responsabilidad y constancia, y por demostrarme que no hay nada que no se pueda lograr con esfuerzo y dedicación.

A mi tío Quique por ser mi segundo padre en Valencia, y a mi prima María por haber sido mi guía estos 6 años.

A Ignacio, gracias por celebrar mis logros como si fueran los tuyos, tu constante apoyo y amor incondicional han sido la fuerza que me ha impulsado a seguir adelante incluso en los momentos más difíciles, sin ti nada de esto sería posible.

A mis amigos, por haberme acompañado durante toda la carrera, estoy muy orgullosa de todos vosotros y de todo lo que hemos logrado juntos. Sin duda, sois el mejor equipo que podría haber tenido.



**Índice:**

<b>1. Abreviaturas</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Resumen</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Graphical Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Introducción</b> .....	<b>7</b>
5.1 Anatomía y Electrofisiología cardiaca	
5.2 Fibrilación Auricular	
5.2.1 Definición y criterios diagnósticos	
5.2.2 Epidemiología	
5.2.3 Patogenia	
5.2.4 Factores de riesgo	
5.2.5 Clasificación	
5.2.6 Aspectos clínicos y pronóstico	
5.2.7 Tratamiento	
5.2.7.1 Objetivos generales	
5.2.7.2 Control del ritmo	
5.2.7.3 Mantenimiento del ritmo sinusal	
5.2.7.4 Control frecuencia ventricular	
5.2.7.5 Ablación con catéter	
5.3 Papel de la inflamación en la fibrilación auricular	
5.3.1 Mecanismos moleculares de inflamación	
5.3.2 Inflamación y FA	
5.3.3 Inflamación sistémica y FA	
5.3.4 Inflamación local y FA	
5.3.5 Supresión de inflamación y FA	
5.4 Biomarcadores inflamatorios y FA	
5.4.1 Factores inflamatorios generales	
5.4.2 Factores inflamatorios específicos	

<b>6. Justificación, hipótesis y objetivos .....</b>	<b>32</b>
6.1. Justificación	
6.2. Hipótesis	
6.3. Objetivos	
6.3.1. Primario	
6.3.2. Secundarios	
<b>7. Material y métodos .....</b>	<b>33</b>
7.1. Diseño del estudio	
7.2. Población de estudio	
7.3. Periodos y grupos de estudio	
7.4. Criterios de inclusión y exclusión	
7.4.1. Criterios de inclusión	
7.4.2. Criterios de exclusión	
7.5. Diagrama de flujo muestral y grupos de estudio	
7.6. Variables	
7.6.1. Variables demográficas	
7.6.2. Variables clínicas	
7.6.3. Parámetros analíticos	
7.7. Análisis estadístico	
7.8. Aprobación del estudio	
<b>8. Resultados .....</b>	<b>40</b>
8.1. Características basales del total de la muestra	
8.1.1. Tipo FA y tratamiento	
8.2. Características basales según grupo con FA o sin ella	
8.3. Parámetros analíticos convencionales según grupo con FA o sin ella	
8.4. Parámetros analíticos inflamatorios según grupo con FA o sin ella	
8.5. Parámetros analíticos específicos de inflamación según grupo con FA o sin ella	
<b>9. Discusión .....</b>	<b>55</b>
9.1. Características basales de la muestra, parámetros no inflamatorios y variables analíticas inflamatorias convencionales	

9.2. Parámetros analíticos específicos de inflamación en relación con la fibrilación auricular	
9.2.1. Diferencias en los niveles de NT-proBNP	
9.2.2. Diferencias en los niveles de MCAM	
9.2.3. Diferencias en los niveles de Endostatina	
9.2.4. Diferencias en los niveles de SAP	
9.3. Limitaciones	
9.4. Perspectivas futuras	
<b>10. Conclusiones</b> .....	<b>63</b>
<b>11. Bibliografía</b> .....	<b>64</b>
<b>12. Anexos</b> .....	<b>72</b>
12.1. Valores de normalidad de los parámetros analíticos	
12.2. Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc y HAS-BLED en los pacientes con FA	
12.3. Contraste entre las características basales de la muestra por grupos	
12.4. Contraste entre los parámetros analíticos básicos de inflamación por grupos	
12.5. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica	

### Índice de figuras

- **Figura 1.** Epidemiología de la FA: prevalencia, riesgo a lo largo de la vida e incremento proyectado de la incidencia y la prevalencia. Calvo D et al. (4)
- **Figura 2:** Representación simplificada de la secuencia de eventos en una respuesta inflamatoria y el papel de los mediadores de proresolución en su terminación. Suthahar N et al. (24)
- **Figura 3:** Estructura e interacción entre A2M y endopeptidasas activas. Vandooren J et al. (58)
- **Figura 4:** Diagrama de flujo en el que queda reflejado la selección de los 2 grupos de estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión.
- **Figura 5:** Relación de los pacientes que presentan FA con los que no.
- **Figura 6:** Características basales del total de la muestra y de ambos grupos (FA y controles) por separado.
- **Figura 7:** Comparación biomarcadores inflamatorios en grupo control frente FA.
- **Figura 8:** Detalle de los biomarcadores en los que se encontraron diferencias significativas entre grupo con FA y grupo control con  $p < 0,05$ .

### Índice de tablas

- **Tabla 1:** Resumen de estudios clínicos que demuestran correlación entre citocinas inflamatorias y el desarrollo de FA. Scott L et al. (25)
- **Tabla 2:** Características basales del total de la muestra.
- **Tabla 3:** Tipo FA y tratamiento.
- **Tabla 4:** Contraste de características basales de la muestra según grupo con o sin FA.
- **Tabla 5:** Contraste entre los parámetros analíticos convencionales.
- **Tabla 6:** Contraste parámetros analíticos básicos de inflamación por grupos.
- **Tabla 7:** Contraste entre los parámetros analíticos específicos de inflamación por grupos.
- **Tabla 8 (Anexo):** Valores de normalidad de los parámetros analíticos.
- **Tabla 9 (Anexo):** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED en los pacientes con FA.
- **Tabla 10 (Anexo):** Contraste de características basales de la muestra según grupo con o sin FA.
- **Tabla 11 (Anexo):** Contraste entre los parámetros analíticos básicos de inflamación.

## 1. Abreviaturas

- A2M: Alpha-2 macroglobulina
- ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa
- Ag125: Antígeno carbohidratado 125
- AGP:  $\alpha$ -1-Ácido glicoproteína
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- AIT: Accidente isquémico transitorio
- ARAII: Antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II
- BMP9: Proteína morfogenética ósea 9
- $Ca^{2+}$ : Calcio
- CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
- CK-MB: Creatin kinasa MB
- CT: Colesterol total
- CXCL16: Ligando 16 de quimiocina c-x-c motif
- DL: Dislipemia
- DM: Diabetes mellitus
- DPP4/sCD26: Dipeptidil peptidasa-4
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERC: Enfermedad renal crónica
- FA: Fibrilación auricular
- FA: Fosfatasa alcalina
- FG: Filtrado glomerular
- FGF-1: Factor de crecimiento de fibroblastos 1
- GDF-15: Factor de diferenciación de crecimiento 15
- FGF-21: Factor de crecimiento de fibroblastos 21
- GGT: Gama-Glutaramil transferasa
- GLP-1: Agonistas péptido similar al glucagón-1
- GOT: Aspartato aminotransferasa
- GPT: Alanina aminotransferasa
- HB-EGF: Factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada

- HTA: Hipertensión arterial
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IC: Insuficiencia cardiaca
- ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1
- ICC: Insuficiencia cardiaca crónica
- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IL-2: Interleucina 2
- IL-6: Interleucina 6
- IL-8: Interleucina 8
- IL-10: Interleucina 10
- IL-18: Interleucina 18
- IMC: Índice de masa corporal
- INR: Índice internacional normalizado
- ISGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
- K<sup>+</sup>: Potasio
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LDL: Lipoproteína de baja densidad
- LRG1: Alfa-2-glicoproteína 1 rica en leucina
- MCAM: Molécula de adhesión celular de melanoma
- Na<sup>+</sup>: Sodio
- NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal
- PCR: Proteína C reactiva
- PDGF-AB/AA: Factor de crecimiento derivado de plaquetas AB/AA
- PF4/CXCL4: Factor plaquetario 4
- SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- SAP: Proteína amiloide sérica
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TNF-  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- TSH: Hormona estimulante del tiroides
- VCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares 1
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
- VEGF- C: Factor de crecimiento endotelial vascular C

- VEGFR: Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

## 2. Resumen

**Hipótesis y objetivos:** Los pacientes con fibrilación auricular (FA) presentan niveles mayores de los marcadores bioquímicos de inflamación, respecto de los sujetos sin ella, apoyando la influencia de la inflamación en la arritmia. Por ello, se propone estudiar los niveles de marcadores específicos de inflamación y daño celular en pacientes con y sin fibrilación auricular.

**Material y métodos:** Estudiamos 74 pacientes que se iban a someter a un procedimiento de ablación (53 pacientes con FA y 21 controles -sustratos microscópicos-) extrayendo una muestra de sangre antes del procedimiento.

Se recogieron las características basales, parámetros analíticos básicos y niveles de 20 biomarcadores inflamatorios específicos, comprándolos en los pacientes con y sin FA.

**Resultados:** Los parámetros analíticos habituales en la práctica clínica no mostraron diferencias relevantes entre ambos grupos. De los 20 parámetros inflamatorios específicos, se encontraron diferencias significativas en 4: biomarcadores de daño de los cardiomiocitos y de stress oxidativo (NT-proBNP:  $130,79 \pm 207,99$  (FA) vs  $80,28 \pm 66,49$  pg/mL (control);  $p=0,041$ ), de remodelado auricular (Endostatina:  $94,92 \pm 28,77$  (FA) vs  $80,07 \pm 17,19$  ng/mL (control);  $p<0,002$ ), de disregulación de la angiogénesis (MCAM:  $241,77 \pm 51,86$  (FA) vs  $197,05 \pm 96,41$  ng/mL (control);  $p=0,033$ ) y marcadores de riesgo cardiovascular hepato-inflamatorio (SAP:  $7426,6 \pm 2641,0$  (FA) vs  $9406,9 \pm 3904,1$  ng/mL (control);  $p<0,011$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con FA se detecta una elevación de varios parámetros específicos de inflamación respecto a los controles, apoyando la presencia de una activación de la inflamación en estos pacientes.

**Palabras clave:** Inflamación, fibrilación auricular, NT-proBNP, Endostatina, MCAM.

### 3. Abstract

**Hypothesis and objectives:** Patients with atrial fibrillation have higher levels of biochemical inflammation markers compared to those without it, supporting the influence of inflammation on arrhythmia. Therefore, we aimed to study the levels of specific markers of inflammation and cellular damage in patients with and without atrial fibrillation.

**Material and Method:** We studied 74 patients who were going to undergo an ablation procedure (53 patients with AF and 21 control subjects -microscopic substrates-) by taking a blood sample before the procedure. Baseline characteristics, basic analytical parameters, and levels of 20 specific inflammatory biomarkers were collected and compared between patients with and without AF.

**Results:** The usual analytical parameters in clinical practice did not show significant differences between both groups. Of the 20 specific inflammatory parameters, significant differences were found in 4: biomarkers of cardiomyocyte damage and oxidative stress (NT-proBNP:  $130.79 \pm 207.99$  (AF) vs  $80.28 \pm 66.49$  pg/mL (control);  $p=0.041$ ), atrial remodeling (Endostatin:  $94.92 \pm 28.77$  (AF) vs  $80.07 \pm 17.19$  ng/mL (control);  $p<0.002$ ), dysregulation of angiogenesis (MCAM:  $241.77 \pm 51.86$  (AF) vs  $197.05 \pm 96.41$  ng/mL (control);  $p=0.033$ ) and hepato-inflammatory cardiovascular risk markers (SAP:  $7426.6 \pm 2641.0$  (AF) vs  $9406.9 \pm 3904.1$  ng/mL (control);  $p<0.011$ ).

**Conclusions:** In patients with AF, an elevation of several specific inflammation parameters compared to controls is detected, supporting the presence of an activation of the inflammation in these patients.

**Keywords:** Inflammation, atrial fibrillation, NT-proBNP, Endostatin, MCAM.

### 4. Graphical Abstract

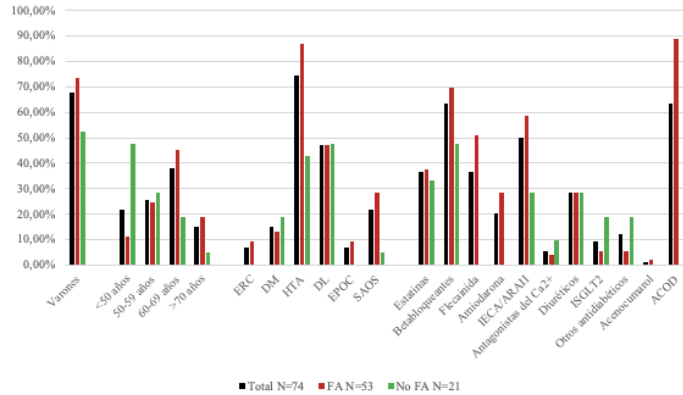
**PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR. PERFILES DE LOS BIOMARCADORES ESPECÍFICOS DE DAÑO TISULAR E INFLAMACIÓN.**



### MATERIAL Y MÉTODOS

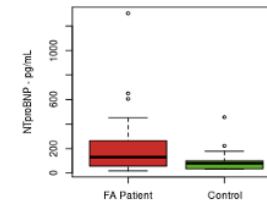


### RESULTADOS

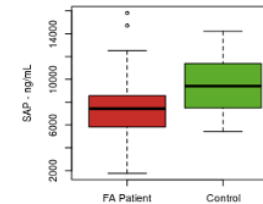


ERC: Enfermedad renal crónica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

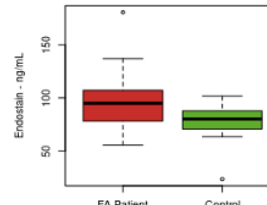
**NTproBNP- pg/mL p= 0,04**



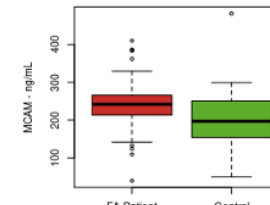
**SAP- ng/mL p= 0,01**



**Endostatina- ng/mL p= 0,002**



**MCAM- ng/mL p= 0,03**



NT-proBNP: N- Péptido natriurético tipo N-t-B, SAP: proteína amiloide sérica; MCAM: molécula de adhesión celular de melanoma.

### CONCLUSIÓN

En los pacientes con fibrilación auricular, los parámetros inflamatorios clásicos no permiten detectar ningún grado de inflamación. No obstante, hemos detectado una elevación de varios parámetros analíticos específicos de inflamación en los pacientes con fibrilación auricular respecto a los controles, apoyando la presencia de una activación de la inflamación en estos pacientes.

## 5. Introducción

### 5.1 Anatomía y electrofisiología cardiaca

El corazón forma la mayor parte del sistema circulatorio. Se encuentra formado por 4 cámaras, dos superiores, aurículas, y dos inferiores, ventrículos, las cuales se contraen generando un ritmo sincrónico llamado ritmo sinusal normal. Cualquier alteración en este ritmo sinusal genera una arritmia cardiaca y la fibrilación auricular (FA) es uno de los tipos más comunes. (1)

La propagación del impulso eléctrico en el corazón y su consecuente contracción ocurre a través de los miocitos especializados, conformando el eje del sistema de conducción cardiaco. (1,2)

Entre los principales componentes del sistema de conducción cardiaco encontramos el nodo sinusal, nodo auriculo-ventricular, haz de His, rama izquierda y derecha del haz de His y fibras de Purkinje. (2,3)

El nodo sinusal fue descrito por Keith y Flack en 1907. El nodo sinusal es el primer marcapasos del corazón y está localizado subepicárdicamente en la proximidad de la vena cava superior con la orejuela derecha, cuya base se opone a la cresta terminal (2,3) en 9 de cada 10 personas, en el décimo restante se encuentra en forma de herradura atravesando la cresta terminal alcanzando el surco interauricular. (1)

La actividad del nodo sinusal se propaga por la aurícula derecha llegando a la aurícula izquierda a través de vías interauriculares llamadas haz de Bachmann. Las señales de ambas aurículas sufren un retraso en el nodo auriculoventricular antes de pasar a los ventrículos siendo el único punto de transmisión eléctrica entre aurículas y ventrículos. (1)

Distal al nodo auriculoventricular se encuentra el haz de His, el que perfora hacia posterior el septum interventricular. Dentro del septum, el haz de His se bifurca en rama izquierda y derecha.

La rama izquierda, desde un punto de vista funcional se divide en un fascículo anterior y otro posterior.

Los plexos subendocárdicos de ambos ventrículos provenientes de las ramas del haz de His distribuyen fibras de Purkinje al miocardio ventricular. (1)

## 5.2 Fibrilación auricular

### 5.2.1 Definición y criterios diagnósticos

Fibrilación auricular es una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular desorganizada y consecuentemente contracción auricular ineficiente. (4)

Electrocardiográficamente se caracteriza por la ausencia de ondas P identificables y repetidas, las cuales, son sustituidas por ondas de morfología, intervalos y amplitud variables (ondas f) y activación auricular irregular. A consecuencia de la irregular activación auricular, aparecen los intervalos R-R irregulares (cuando la conducción auriculoventricular no está afectada). (4)

El diagnóstico de la FA debe ser el resultado de pasos previos encaminados a conocer el tipo, causas, mecanismos electrofisiológicos y la gravedad de los síntomas del paciente.

En primer lugar, es muy importante realizar una historia clínica exhaustiva para conocer el patrón (primer episodio, paroxística, persistente o permanente), la gravedad de los síntomas, identificar factores precipitantes, enfermedades cardiovasculares asociadas y antecedentes familiares. (5)

Para el diagnóstico de FA, es preciso documentar el ritmo cardiaco con un electrocardiograma que confirme la presencia de FA. Por convención, un episodio de duración  $\geq 30$  segundos confirma el diagnóstico de FA clínica. (4)

Además, el electrocardiograma nos permite conocer la frecuencia ventricular y la posible presencia de hipertrofia ventricular o signos de isquemia coronaria. (5)

En estos pacientes, se debe realizar un ecocardiograma para determinar especialmente el tamaño auricular, estructura y función ventricular, descartar enfermedad valvular o pericárdica o una miocardiopatía y descartar la presencia de trombos intracardiacos y placas de arteriosclerosis en la aorta. (5)

### 5.2.2 Epidemiología

La fibrilación auricular es una de las arritmias cardiacas más comunes y frecuentes en la práctica clínica (1,6,7). Su prevalencia se duplica con cada década de edad. (7) Actualmente,

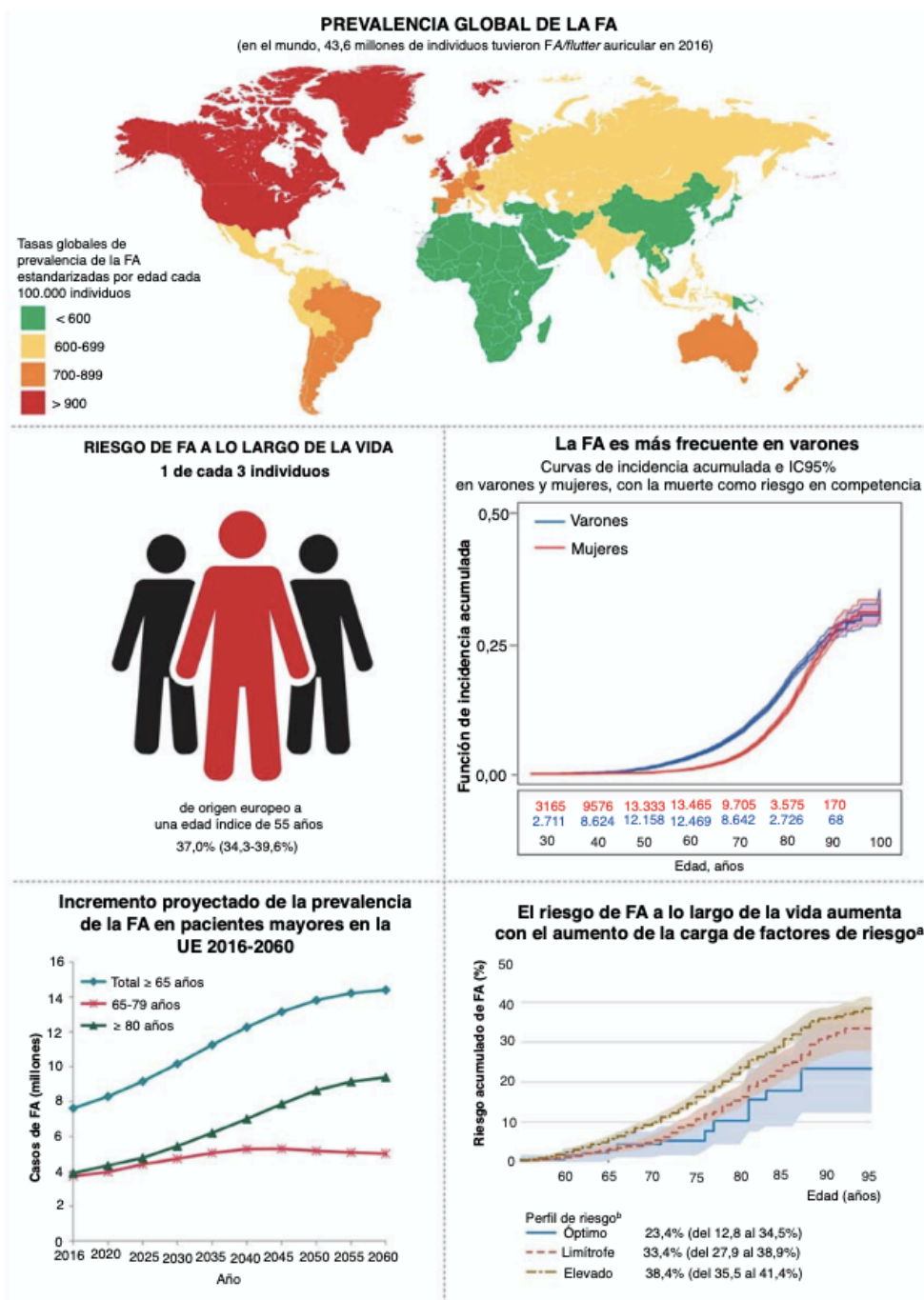
la prevalencia estimada de FA en adultos es de un 2-4% (4), partiendo desde 0.5% entre los 50 y 59 años hasta casi un 9% entre los 80 y 89 años. (7)

Se prevé un aumento 2,3 veces superior debido a una mayor esperanza de vida de la población general y la intensificación de la búsqueda de FA no diagnosticada, con expectativas de 120 a 215.000 nuevos casos por año para 2030 en Europa y que afectará a un total de 18 millones de personas en Europa en el año 2060. (4,8)

En cuanto a España, la prevalencia de FA en la población general mayor de 40 años es elevada, se encuentra en un 4,4%, siendo similar en mujeres y hombres. Hay más de 1 millón de pacientes con FA en la población española, de los cuales 90.000 casos (9%) se encuentran sin diagnosticar. (9)

La incidencia en hombres es sustancialmente mayor que en las mujeres en todas las edades, pero disminuyendo esta brecha con el paso de los años.

Después de ajustar por edad y otros factores de riesgo que predisponen a las personas a la FA, los hombres eran 50% más propensos que las mujeres a desarrollar la alteración del ritmo. (7)



**Figura 1.** Epidemiología de la FA: prevalencia (panel superior); riesgo a lo largo de la vida e incremento proyectado de la incidencia y la prevalencia (panel inferior). (4)

<sup>a</sup>:Tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal, diabetes mellitus (tipo 1 o 2) y antecedente de infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca.

<sup>b</sup>:Perfil de riesgo: óptimo (todos los factores son negativos o están dentro de la normalidad); limitrofe (sin factores de riesgo elevados, pero con más de 1 factor de riesgo en el límite); elevado (más de un factor de riesgo importante).

### 5.2.3 Patogenia

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la aparición de la FA son complejos y diversos. La FA está caracterizada por una excitación descontrolada, desorganizada y rápida de las aurículas (6,10) y para la génesis y mantenimiento de la misma se han propuesto 3 mecanismos electrofisiológicos.

En primer lugar, la génesis de la FA que se ha demostrado en la mayoría de los pacientes con formas paroxísticas se relaciona con la formación de focos ectópicos o imcoreentradas focales, los cuales son capaces de generar impulsos a altas frecuencias que excitan de forma no uniforme al resto de la aurícula. Otras veces, es la propia activación repetitiva de las aurículas a frecuencias rápidas la que pone en marcha los focos automáticos. Estos focos automáticos se suelen localizar por lo general en los puntos de desembocadura de las venas pulmonares en la aurícula izquierda. La ablación de estos focos puede interrumpir la arritmia, lo que demuestra su papel causal. (11)

En segundo lugar, la presencia de múltiples ondas de excitación. Las aurículas son activadas por múltiples frentes de onda, longitud y dirección variables, que se bloquean y fragmentan para formar nuevos frentes de activación de ondas hijas que se autoperpetúan. La conducción termina cuando el frente de activación encuentra tejido auricular todavía en periodo refractario, por tanto, para que el mecanismo persista, es necesario que encuentre tejido auricular excitable.

Situaciones que acortan el periodo refractario auricular (fibrosis, hipertiroidismo, dilatación auricular), o que disminuyen la velocidad de conducción intraauricular (fibrosis, hipertensión arterial (HTA), valvulopatías, insuficiencia cardiaca (IC), miocardiopatías...), o que produzcan ambos efectos (isquemia coronaria o aumento del tono simpático), facilitan la activación simultánea de la aurícula por varios frentes de onda y la aparición o mantenimiento de la FA. (5,11)

En tercer lugar se encuentran los microcircuitos, se suelen encontrar en la pared posterior de la aurícula izquierda y en las entradas de las venas pulmonares, estos rotores o microcircuitos, giran de forma ininterrumpida a frecuencias muy elevadas (900-1200 latidos por minuto), debido a esta elevada frecuencia no pueden propagarse al tejido circundante en

proporción 1:1, además interaccionan con zonas inexcitables o con zonas anatómicas no excitables como zonas de fibrosis, o la entrada de las venas cavas o arterias pulmonares, con lo cual se fragmenta el frente de activación y aparecen nuevas ondas de propagación desordenada resultando en una activación caótica auricular típica de la FA. (5,11)

La FA produce unas condiciones adecuadas a nivel auricular para que la arritmia se mantenga y recurra tras la cardioversión a ritmo sinusal.

Esto es debido a que la propia FA genera unos cambios que modifican las características estructurales, eléctricas y mecánicas de las aurículas, conocido como remodelado auricular.

El *remodelado eléctrico* generado es debido a un acortamiento no uniforme del potencial de acción y del periodo refractario auricular, asociado a una disminución de la velocidad de conducción intrauricular.

El acortamiento del potencial de acción auricular se debe a una inhibición de las corrientes de entrada de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y/o a un aumento de corrientes de salida de potasio ( $\text{K}^+$ ), las cuales, son responsables del potencial de acción auricular. La reducción de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  produce un acortamiento en la duración del potencial de acción y del periodo refractario auricular. El aumento de las corrientes de salida de  $\text{K}^+$  intenta contrarrestar el efecto de la reducción de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  pero, sin conseguir ningún éxito.

La menor velocidad de conducción es debido a la disminución de entrada de  $\text{Na}^+$  y a la menor expresión de conexinas a nivel auricular (proteínas de membrana fundamentales en la transmisión del impulso cardíaco).

Todo ello conduce a un mayor número de frentes de ondas de excitación en la aurícula, dificultan la conversión a ritmo sinusal y facilitan las recurrencias de la FA tras cardioversión. (5)

Con el paso del tiempo la FA induce en las aurículas remodelado estructural, con dilatación, hipertrofia de miocitos y fibrosis, fragmentación del retículo sarcoplásmico y alteraciones mitocondriales (edema). La cardioversión a ritmo sinusal de la FA genera una regresión parcial de dichas alteraciones estructurales. (5,11,12)

#### 5.2.4 Factores de riesgo

Los estudios epidemiológicos en todo el mundo han descrito factores de riesgo importantes asociados con la FA tanto en hombres como en mujeres, los cuales incluyen mayor edad, IMC (Índice de Masa Corporal), presión arterial, tratamiento de la HTA, diabetes mellitus (DM) tipo 1 y 2, tirotoxicosis, abuso de alcohol, infecciones severas, vías inflamatorias y patología pulmonar. (7,12)

La edad avanzada es el factor de riesgo más importante y duplica la incidencia de FA cada década. (12). El aumento del IMC se asocia con un incremento del 4-5% del riesgo de padecer FA ya que aumenta el volumen de la aurícula izquierda, lo cual se considera un importante precursor de FA (13). El estilo de vida sedentario y el ejercicio intenso se asocian a un mayor riesgo de FA, mientras que la actividad física moderada es protectora (14). La hipertensión arterial es reconocida como uno de los mayores factores de riesgo de FA al igual que la diabetes mellitus tipo 1 y 2 (13). El consumo de alcohol y tabaco son dos causas muy bien conocidas de FA, así como la exposición pasiva de tabaco, dejar de fumar puede reducir el riesgo en un 36%. (15)

Todas las afecciones cardíacas se han visto asociadas a la FA: cardiopatía valvular, infarto agudo de miocardio (IAM), miocarditis, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía congénita, pericarditis, enfermedad cardiovascular hipertensiva e IC (7).

En el Estudio de Framingham, los precursores cardíacos más comunes de la FA fueron la IC, IAM y la enfermedad cardíaca valvular. Dichas afecciones cardíacas representaron el 20% de la incidencia de FA en hombres y el 31% de su ocurrencia en mujeres, de las cuales, la IC incrementa el mayor riesgo de FA con un riesgo 4,5 veces mayor en varones y un 5,9 veces mayor en mujeres. Teniendo en cuenta otros factores de riesgo y condiciones cardíacas, el IAM se asoció significativamente con FA solo en hombres, aumentando su riesgo en un 40%. (7)

#### 5.2.5 Clasificación

Se han propuesto diferentes clasificaciones de la FA, pero tradicionalmente se distinguen 5 patrones basados en la presentación, duración, y resolución espontánea de los episodios de FA.

- FA diagnosticada por primera vez: La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
- FA paroxística: la FA se revierte espontáneamente o con una intervención en los primeros 7 días.
- FA persistente: la FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica tras más de 7 días.
- FA persistente de larga duración: FA continua más de 1 año tras adoptar una estrategia para el control del ritmo cardíaco .
- FA permanente: El paciente y el médico asumen la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal. La FA permanente representa más una actitud terapéutica del paciente y el médico que un atributo fisiopatológico inherente a la FA. Este término no debe emplearse en el contexto de una estrategia para el control del ritmo con fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como FA persistente de larga duración. (4)

El primer episodio de FA puede ser paroxístico o persistente y plantea cierta incertidumbre sobre su repetición. En la mayoría de casos, el paciente presenta inicialmente episodios de FA paroxística cuya frecuencia y duración van aumentando, de tal forma que la FA pasa a ser persistente y si no se toman medidas terapéuticas, la arritmia se hace permanente. En los pacientes mayores de 65 años predomina la FA persistente y/o permanente. (11)

### **5.2.6 Aspectos clínicos y pronóstico**

Las manifestaciones de la FA se encuentran en un abanico muy amplio de posibilidades, desde pacientes casi asintomáticos hasta otros en quienes los síntomas son muy marcados e incapacitantes para la vida diaria. (5) Entre los síntomas más frecuentes encontramos: palpitaciones, disnea, fatiga, mareos, dolor torácico, poliuria y síncope.

En los pacientes en los cuales la arritmia se ha perpetuado describen que las palpitaciones van disminuyendo con el paso del tiempo y pueden permanecer libre de síntomas, este fenómeno ocurre sobre todo en los pacientes de edad más avanzada, aunque cierta reducción

de la capacidad funcional suele ser lo más frecuente y una propensión a la descompensación hacia IC en presencia de factores intercurrentes. (5)

La FA arrastra consigo numerosas complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, especialmente el aumento del riesgo y la mortalidad en la enfermedad tromboembólica, cuya aparición está especialmente relacionada con la duración de la arritmia. A partir de las 48 horas aumenta exponencialmente la probabilidad de aparición de trombos en la cavidad auricular, los cuales, si se desprenden, pasarán a la circulación general dirigiéndose en la mayoría de las ocasiones a la corteza cerebral seguida de los miembros inferiores. (4,6,10)

Estudios realizados por la Framingham Heart Study pusieron de manifiesto que padecer FA aumenta el riesgo de muerte en hombres y mujeres en 1.5 y 1.9 veces respectivamente (5,12). En comparación con los pacientes en ritmo sinusal, tienen 5 veces más riesgo de desarrollar un ictus, mientras que los pacientes con FA y cardiopatía reumática poseen un riesgo 17 veces mayor. (6,10)

### **5.2.7 Tratamiento**

Para poder indicar un correcto tratamiento en cada paciente se deben tener en cuenta diversos aspectos: tipo clínico de la fibrilación (primer episodio, paroxística, persistente, persistente de larga evolución o permanente), presencia o ausencia de cardiopatía y si esta existe su gravedad, así como las características propias del paciente (edad, sexo, IMC, comorbilidades...). (4)

#### **5.2.7.1 Objetivos generales**

- Restaurar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) empleando fármacos de los grupos I y III.
- Permitir que la FA persista, pero controlando la frecuencia ventricular (control de la frecuencia) con fármacos que deprimen la conducción a través del nodo auriculoventricular (Grupos II y IV).
- Administrar fármacos anticoagulantes para prevenir las complicaciones tromboembólicas.

Los tres objetivos no son excluyentes. (4,11)

Antes de comenzar con el tratamiento farmacológico es necesario corregir los factores desencadenantes y sobre todo aquellos reversibles de la FA. Además, debemos de tratar la cardiopatía coronaria o valvular, la HTA, IC, vigilar y controlar la función tiroidea y total abstinencia de alcohol. (11)

Aunque los ensayos clínicos iniciales que han comparado ventajas e inconvenientes de ambas estrategias, control del ritmo cardíaco o frecuencia, en pacientes con FA paroxística o persistente, no consiguieron demostrar que existan diferencias en mortalidad o en aparición de IC o complicaciones tromboembólicas, ensayos más recientes como el ATHENA (dronedarona para control del ritmo), CASTLE (control de ritmo con ablación) o EAST-AFNET 4 han demostrado la capacidad de reducir la mortalidad de la estrategia de control de ritmo. En el más reciente de ellos, el estudio EAST-AFNET 4 participaron 2789 pacientes con FA en el primer año desde el diagnóstico, que se aleatorizaron en dos grupos: uno con tratamiento precoz para controlar el ritmo sinusal (control del ritmo, n=1395) y otro con tratamiento convencional (control de la frecuencia cardíaca, n=1394). Después de una observación de 5,1 años, el criterio de valoración compuesto principal —muerte por causas cardiovasculares, ACV, empeoramiento de la IC y síndrome coronario agudo— fue menos prevalente en el grupo con control precoz del ritmo que en el grupo con tratamiento convencional (249 vs. 316 pacientes; hazard ratio 0,79; intervalo de confianza de 95 %, 0,67-0,94; p = 0,005). (16,17,18)

Los datos publicados indican que las tasas de progresión de la FA fueron significativamente más bajas con el control del ritmo que con el control de la frecuencia cardíaca. La edad avanzada, la FA persistente y el antecedente de ictus /accidente isquémico transitorio (AIT) fueron predictores independientes de la progresión de la FA, por lo que deben valorarse a la hora de tomar decisiones sobre la estrategia de tratamiento. (4,11,19)

#### **5.2.7.2 Control del ritmo**

En todos los pacientes con FA se debe intentar revertir a ritmo sinusal. El paso de FA a ritmo sinusal se llama cardioversión y puede ser realizada mediante fármacos antiarrítmicos o choques eléctricos.

La cardioversión eléctrica es más efectiva que la farmacológica, pero esta tiene el inconveniente de tener que aplicar una sedación o anestesia del paciente.

Para la cardioversión farmacológica los fármacos empleados pueden ser administrados tanto vía oral como intravenosa. En pacientes sin cardiopatía son de elección la flecainida, la propafenona (grupo IC) y el vernakalant (grupo V), mientras que en pacientes con cardiopatía (hipertrofia o IC, IAM o angina de pecho) el fármaco elegido es la amiodarona (grupo III). (11)

#### **5.2.7.3 Mantenimiento del ritmo sinusal**

La FA paroxística o persistente recurre con frecuencia tras la cardioversión a ritmo sinusal, por lo que es necesario administrar fármacos para mantener el ritmo sinusal en orden de reducir los síntomas, mejorar la función cardiaca y por tanto mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida y prevenir posibles cardiomiopatías. No obstante, no conocemos el beneficio del mantenimiento del ritmo sinusal en la reducción de eventos tromboembólicos o mortalidad. (4)

Los fármacos usados son los del grupo IC (propafenona y flecainida) y III (amiodarona y sotalol). (11)

En pacientes con cardiopatía inexistente o mínima de elección encontramos la propafenona o la flecainida y de segunda elección el sotalol, solo recurrimos a la amiodarona en última instancia por sus elevadas reacciones adversas.

En el caso de pacientes con cardiopatías estructurales como HTA, cardiopatía isquémica o IC están contraindicados los fármacos del grupo IC, por lo que de elección tenemos a la amiodarona. El sotalol puede administrarse en pacientes hipertensos o con angina de pecho si presentan función ventricular conservada. (11,20,21)

#### **5.2.7.4 Control de la frecuencia ventricular**

En pacientes con FA paroxística o persistente que no ha tenido éxito la cardioversión y no se ha podido mantener un ritmo sinusal se acepta la FA permanente, pero con control de la frecuencia ventricular. (12) Esta estrategia se contempla como de elección en pacientes ancianos, asintomáticos o poco sintomáticos que no han tolerado los fármacos antiarrítmicos o bien los tienen contraindicados, o cuando han fallado varios intentos de cardioversión eléctrica o cardioversión farmacológica. (11)

Los fármacos empleados en el control de la frecuencia ventricular son los pertenecientes a los grupos II y IV, y excepcionalmente digoxina y amiodarona. Como siempre, la elección de un fármaco se realiza en base a la patología asociada, la tolerancia al fármaco y en este caso según la urgencia para controlar la frecuencia, evitando siempre una reducción excesiva, una bradicardia. (11,22)

#### **5.2.7.5 Ablación con catéter**

La ablación con radiofrecuencia o crioablación podemos considerarla como opción terapéutica tanto en aquellos pacientes en los cuales la cardioversión farmacológica o eléctrica no ha conseguido mantener el ritmo sinusal, como en algunos pacientes de primera línea.

Mediante la ablación con catéter, inicialmente mediante el aislamiento de las venas pulmonares, se destruyen o se aíslan los focos ectópicos o reentradas de las zonas antrales o del interior de las venas pulmonares, impidiendo la salida y propagación de los estímulos anómalos. Se consigue hasta un 70-80% de curación en pacientes con FA paroxística que se reduce en las formas persistentes especialmente en relación con el tiempo de duración de la arritmia. (11)

Entre las complicaciones, raras con las técnicas actuales y en equipos experimentados, asociadas a la ablación encontramos estenosis de venas pulmonares, tromboembolismos (una anticoagulación adecuada reduce el riesgo durante la ablación), fistulas auriculoesofágicas, taponamiento cardiaco y flutter auricular atípico. (11)

Otra técnica de ablación no curativa, sino paliativa, es la ablación del nodo auriculoventricular, pero esta obligatoriamente debe ser acompañada del implante de un marcapasos. Antes de realizarla debemos de informar al paciente de la necesidad de implante de marcapasos, reducción de la capacidad funcional, posibilidad de IC y seguir necesitando tratamiento anticoagulante de por vida. (11)

### **5.3 Papel de la inflamación en la fibrilación auricular**

Aunque la inflamación es una respuesta fisiológica del organismo frente a las agresiones de distintos patógenos, esta puede favorecer la aparición de numerosas enfermedades si se desencadena de una manera descontrolada, como puede ser el caso de la FA. (23)

Como se ha comentado anteriormente, la génesis de la FA es multifactorial y hasta la fecha no se ha logrado definirla en su totalidad. La compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, afectando bien directamente al corazón o influenciándolo a través de los diversos factores de riesgo que hemos repasado, y, la dependencia de mecanismos electrofisiológicos de aparición aleatoria o caótica, hacen difícil una comprensión del origen y perpetuación de la arritmia. Una posible vía sobre la que se están acumulando evidencias durante las 2 últimas décadas, podría ser los efectos de mediadores de la inflamación actuando sobre la aurícula izquierda. Repasaremos en los siguientes apartados, las generalidades de la inflamación, la influencia sobre la FA tanto de la inflamación sistémica como local, e incluso de los fármacos antiinflamatorios, y terminaremos con una breve revisión de los biomarcadores que podrían jugar un papel más relevante.

#### **5.3.1 Mecanismos moleculares de inflamación**

La respuesta inflamatoria es un proceso complejo que involucra varias etapas, incluyendo la fase vascular, celular y de resolución. Los leucocitos son los principales efectores celulares que dirigen esta respuesta mediante diferentes mecanismos como la liberación de citocinas. Durante la inflamación, la capa endotelial sufre cambios en su permeabilidad que permiten que las células inflamatorias se desplacen del compartimento intravascular al extravascular. Además, las proteínas secretadas y los componentes de la matriz extracelular desempeñan un papel importante en la inflamación al modular directamente la cascada inflamatoria o al proporcionar señales a las células inflamatorias. (24)

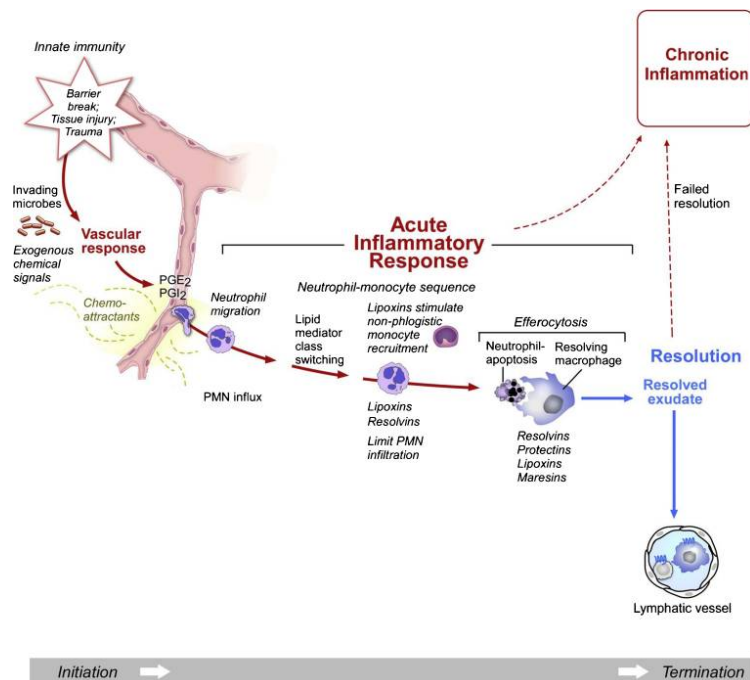
La resolución de la inflamación es un proceso activo en el que participan factores "pro-resolución". Estos factores inducen programas "pro-resolución" en las células del estroma y dan señales a las células inflamatorias, como los neutrófilos, para que se sometan a apoptosis, e indican a los macrófagos que salgan del tejido inflamado a través de los vasos linfáticos. Las resolvinas y protectinas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados son factores

importantes en la promoción de la resolución de la inflamación y reducción de la respuesta inflamatoria. (24)

Es fundamental resolver activamente la inflamación para favorecer la cicatrización de los tejidos tras una lesión. Si no se resuelve adecuadamente puede dar lugar a una inflamación crónica que provocará la destrucción progresiva del tejido y su fibrosis. Así pues, la inflamación y la fibrosis son procesos que forman parte de la respuesta defensiva, reparadora y regeneradora de los tejidos, y se pueden considerar como un continuo de eventos. (24)

Además, la inflamación es modulada en una serie de puntos de control. La activación del inflamosoma por medio de los toll-like receptors es contrarrestada por varios mecanismos de retroalimentación negativa donde se encuentra la fosfoinositida 3-quinasa y la quinasa M asociada al receptor de interleucina-1 y supresor de la señalización de citoquinas-1. Los linfocitos T reguladores también inhiben activamente la inflamación al producir citoquinas inflamatorias.

El fallo en algún punto de los mecanismos reguladores podría conducir a un estado de inflamación crónica causando daño tisular continuo y fibrosis progresiva. (24)



**Figura 2:** Representación simplificada de la secuencia de eventos en una respuesta inflamatoria y el papel de los mediadores de proresolución en su terminación. (24)

### 5.3.2 Inflamación y FA

El primer estudio que relaciona la inflamación con el remodelado auricular fue realizado por Frustaci et al., quienes demostraron una alta prevalencia de infiltrados inflamatorios, necrosis miocitaria y fibrosis en biopsias auriculares de 12 pacientes con FA, mientras que en las biopsias de los pacientes del grupo control fueron normales. (25)

Posteriormente, Gedikli et al. también encontraron un aumento de hasta dos y tres veces superior de marcadores inflamatorios séricos de pacientes que padecían esta arritmia en comparación con el brazo control. (26)

El remodelado auricular secundario a la FA, un proceso fundamental en el curso evolutivo de la FA, también parece estar relacionado con el proceso de inflamación a través de distintas sustancias inflamatorias, que actuarían desregulando directamente las conexinas auriculares y disminuyendo su número, lo cual provocaría una alteración de la función de las uniones Gap. Esto conlleva a una conducción eléctrica auricular desorganizada además del acortamiento del potencial de acción. (23,27)

Además de los fenómenos inflamatorios que podrían estar implicados en el inicio de la arritmia, distintos estudios sugieren que la propia FA promueve mayor inflamación, generando un círculo vicioso de retroalimentación positiva. Por ejemplo, se ha observado que la activación rápida de la aurícula induce la apoptosis y acumulación de  $Ca^{2+}$  en los cardiomiocitos, desencadenando así el daño auricular y la posterior inflamación. (28)

Otro vínculo entre la inflamación y FA se establecería a través de uno de los factores de riesgo más frecuentemente observados en esta arritmia, la HTA. La angiotensina II que es una de las moléculas más implicadas en la génesis de la HTA, produce vasoconstricción y aumenta la síntesis de citocinas proinflamatorias y células del sistema inmune. (27) De igual modo, también se encuentra implicada en la activación de oxidantes a través de las oxidasas Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato (NADPH), de la hipertrofia cardiaca, la fibrosis auricular y el deterioro del manejo del calcio auricular. (29) La angiotensina II también se encuentra implicada en la IC, que es la principal condición que predispone a la FA. (27,29,30)

### 5.3.3 Inflamación sistémica y FA

La relación entre fibrilación auricular e inflamación sistémica puede sospecharse al detectar una mayor incidencia de fibrilación auricular en pacientes que presentan enfermedades con cierto grado de inflamación. Se ha objetivado que tanto la inflamación aguda como la crónica pueden inducir la aparición de fibrilación auricular. En pacientes críticos y durante procesos agudos como la sepsis, se ha registrado un incremento en la incidencia de la FA de reciente aparición. (23) Asimismo, se ha comprobado una relación directa entre la arritmia y neumonías comunes, como la causada por el neumococo. (29)

Entre las situaciones que cursan con inflamación sistémica crónica y que se han relacionado con la FA se pueden destacar la artritis reumatoide (31), la psoriasis (32), la enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis sistémica, lupus y neoplasias malignas. (33,34). También en patologías respiratorias, tanto en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como en el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), se puede observar mayor incidencia de FA, la cual se ha puesto en relación con la inflamación generalizada y el estrés oxidativo, producidos sobre todo por la hipoxia. (27,29)

La diabetes mellitus también se ha implicado con la inflamación sistémica crónica y niveles elevados de glucosa pueden producir a nivel del miocardio anomalías tanto eléctricas como mecánicas, favoreciendo el remodelado y la fibrosis. A su vez, también se ha visto relacionada la hiperglucemia con la sobreproducción de especies reactantes de oxígeno que favorecen el estrés oxidativo. (35)

Finalmente, también se ha observado una mayor incidencia de fibrilación auricular en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas o intestinales, que se ha sugerido se debe a que estas enfermedades inducen una remodelación auricular debido al aumento de marcadores inflamatorios como interleucina 6 (IL-6) y Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), así como al incremento de células inflamatorias en las aurículas. (36)

Así, como datos sugerentes de esta asociación se encontrarían: el aumento del riesgo del 30-40% de padecer FA observado en los pacientes con artritis reumatoide (31) o del 21% en los pacientes con psoriasis (37), o la aparición en el lupus eritematoso sistémico de la mayoría de los episodios de FA tras el inicio de la enfermedad (38) (lo que sugiere que la FA es una consecuencia de la misma).

Un ejemplo similar se ha descrito en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que engloba un conjunto de afecciones inflamatorias crónicas de colon e intestino delgado, donde los pacientes presentan una activación descontrolada de los linfocitos T CD4 de la mucosa. Estos linfocitos CD4 liberan una serie de citocinas como son la IL-6, la cual es común en la inflamación presente tanto en la EII como en la FA. En consecuencia, tienen un 36% más de probabilidad de desarrollar esta arritmia en comparación con la población general, con mayor impacto en el caso de enfermedades inflamatorias intestinales moderadas o graves. (38) Además, se ha visto mayor riesgo de padecer la arritmia en fase de actividad o brote de la EII, lo cual respalda la relación de la arritmia con los periodos de mayor inflamación. (27)

#### **5.3.4 Inflamación local y FA**

De manera similar a la inflamación sistémica, la inflamación local también ha sido relacionada con la fibrilación auricular.

Se ha observado que las afecciones inflamatorias locales, como la pericarditis y la miocarditis, tienen una incidencia elevada de FA. Los pacientes con FA también presentan infiltrados de células inmunitarias en las aurículas. (23)

De igual manera, después de las cirugías cardíacas, entre el segundo y cuarto día, puede aparecer FA postoperatoria, la cual coincide con un aumento tanto de proteína C reactiva (PCR) como de la IL-6. Esta suele ser de duración corta y tiende a desaparecer a medida que cicatrizan las heridas locales y disminuye los niveles de inflamación local. (39)

Finalmente, otra patología que se ha postulado como posible causa de FA es el reflujo gastroesofágico. Aunque aún se desconoce el mecanismo exacto por el cual se produce la arritmia, se cree que el reflujo ácido puede desencadenar un proceso inflamatorio local que altera las inervaciones autonómicas de la mucosa esofágica y de los nervios vagales adyacentes debido a su proximidad con las aurículas cardíacas. Además, la propagación de la inflamación de la pared esofágica también podría ser causa de la pericarditis o miocarditis auricular, siendo a su vez causantes de la FA. (40)

### 5.3.5 Supresión de inflamación y FA

Otra línea de evidencia que sugiere una relación entre la inflamación y la FA proviene de los efectos antiarrítmicos de la supresión de la inflamación.

Los corticosteroides tienen un potente efecto antiinflamatorio y se ha observado que reducen la recurrencia de FA después de la terapia de ablación y la FA postoperatoria después de la cirugía cardíaca. Incluso a bajas dosis, los corticoides previenen la recurrencia de la FA. Pese a que los esteroides no son un tratamiento ideal para la FA por sus efectos secundarios, son otra línea de evidencia que respalda la relación entre la FA y la inflamación. (41)

Asimismo, se ha observado que la colchicina tiene un efecto antiinflamatorio y puede reducir las tasas de FA postoperatoria, y la recurrencia temprana de FA tras la ablación con catéter. Se cree que la colchicina logra este efecto beneficioso mediante la disminución del nivel de PCR e IL-6. (42)

Además, se ha encontrado que la inflamación está relacionada con la activación del sistema renina angiotensina, y se ha observado que tanto los bloqueadores de los receptores de angiotensina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina podrían reducir la fibrilación auricular de inicio reciente en pacientes con HTA. (43)

### 5.4 Biomarcadores inflamatorios y FA

Dada la sospecha de una relación entre inflamación y FA, parece lógico pensar que el estudio bioquímico de los perfiles de biomarcadores inflamatorios puede ser de utilidad para predecir el riesgo, el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con FA. (25)

La cuestión se complica debido al elevadísimo número de factores implicados en el proceso inflamatorio, y de la variabilidad con que estos han sido estudiados en el escenario de la FA. Además, dentro de ellos podemos distinguir unos factores inflamatorios más generales y otros más específicos con, a priori, más vínculos entre ellos y la FA. Repasaremos de forma resumida y no excluyente ambos grupos.

### 5.4.1 Factores inflamatorios generales

1) *La PCR* es una proteína de fase aguda cuya concentración circulante aumenta en respuesta a la inflamación. Se ha observado una asociación inversa entre los niveles de esta proteína y los niveles circulantes de conexina. (44) Además, se ha encontrado que los pacientes con FA presentan niveles elevados de PCR (45,46) y que una duración prolongada de la FA se asocia con niveles más altos de esta proteína.

Es importante destacar que, tras procedimientos como cardioversión, ablación con catéter o cirugía cardíaca, se ha demostrado que la elevación de la PCR predice la incidencia de FA. (46) Asimismo, se ha demostrado que la elevación de la PCR predice una mayor mortalidad en pacientes con FA. (47)

2) *Las interleucinas* son un grupo de citocinas que también se encuentran involucradas en la respuesta inflamatoria.

La interleucina 2 (IL-2) activa a las células T, asociándose a un acortamiento de la duración del potencial de acción. Su aumento se ha relacionado con el riesgo de FA y puede predecir el riesgo de FA después de la cardioversión. (48)

La interleucina 8 (IL-8) induce migración y activación de neutrófilos y conduce a la fagocitosis. Niveles elevados de IL-8 se han correlacionado con una mayor incidencia de FA. (49)

Asimismo, se ha observado un aumento de los niveles de IL-6 e interleucina 10 (IL-10) en plasma sanguíneo de pacientes con FA respecto a grupos controles. (45,49)

3) *El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )* estimula la secreción de múltiples citocinas incluyendo la IL-6 e IL-8, y está asociado con la necrosis. Niveles más elevados de TNF- $\alpha$  están relacionados con un mayor riesgo de FA. (50)

4) En pacientes con FA paroxística y crónica, se ha observado que el *inflammasoma NLRP3*, un complejo de señalización inflamatoria significativo, está elevado en comparación con los grupos de control. La activación de este complejo contribuye a la remodelación eléctrica y estructural en la aurícula, lo que aumenta la probabilidad de desarrollar FA. (51)

5) *Metaloproteinasas*. Serían biomarcadores que pueden predecir el riesgo de recurrencia temprana de FA después de la ablación. Estos incluyen metaloproteinasas de matriz extracelular 2 y 9 (MMP-2 y MMP-9), propéptido N-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP), propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP-2), troponina T y fibrinógeno. (45,52,53)

6) *Otros*. En estudios recientes se han investigado el Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), NT-proBNP y la Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1), cuyos niveles en grupos control, se ha observado un aumento en los niveles circulantes en pacientes con FA. (49,50)

**Tabla 1:** Resumen de estudios clínicos que demuestran correlación entre citocinas inflamatorias y el desarrollo de FA. (25)

biomarcador	Resultados	Referencia (PMID)
PCR	La PCR aumentó en pacientes con FA permanente (vs. FA paroxística).	11739301
	Los niveles de PCR pueden predecir el riesgo del paciente de desarrollar FA.	14623805
	Los niveles elevados de PCR en pacientes posoperatorios se correlacionan con un mayor riesgo de recurrencia de FA.	29595637
TNF- $\alpha$	El aumento en el nivel de TNF-a se correlaciona con las diferentes etapas de los pacientes con FA en relación con los que están en ritmo sinusal.	23194937; 25746525
IL-6	La activación de IL-6 promueve la producción de PCR y se correlaciona positivamente con el desarrollo de FA persistente/permanente.	25190079, 22096359, 26839066
	La IL-6 sirve como factor de riesgo y predictor de FA en pacientes con enfermedad renal crónica.	26840403
IL-1 $\beta$	Aumento de los niveles séricos de IL-1p asociados con pacientes con FA en relación con pacientes con ritmo sinusal.	22096359, 16053785, 20637189, 26283592, 20833691, 22684635, 25425976
IL-8	Los niveles de IL-8 están elevados en pacientes con fibrilación auricular con diagnóstico clínico. Y el nivel de IL-8 varía según la duración de la FA.	23194937
IL-10	La IL-10 está elevada en pacientes con FA persistente/permanente en comparación con aquellos con FA paroxística.	20153266

PCR, proteína C reactiva; IL-1 $\beta$ , interleucina-1 $\beta$ ; IL-6, interleucina 6; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral-a; PMID, número de identificación de PubMed.

### 5.4.2 Factores inflamatorios específicos

#### 1) *Endostatina:*

La endostatina es una proteína de 20 kd, es un fragmento de unión de la región terminal C del colágeno XVIII, el cual se encuentra en la membrana basal de los vasos sanguíneos.

Es un potente factor antiangiogénico. Entre sus funciones destaca la inhibición de la proliferación, migración y formación de túbulos mientras que induce la apoptosis de las células endoteliales. (54)

Se cree que el aumento de los niveles de endostatina aumenta la incidencia de isquemia miocárdica, debido a sus propiedades antiangiogénicas. El aumento de la endostatina circulante también se ha relacionado con malos resultados en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y la hipertensión arterial pulmonar. (54)

Algunos estudios mostraron que la endostatina no está directamente asociada con los índices de IC, mientras que otros datos respaldan el valor pronóstico de la endostatina circulante para la gravedad de la disfunción diastólica en pacientes con IC con fracción de eyección preservada y mayor riesgo de IC en ancianos sanos. Además, la endostatina podría predecir la mortalidad por todas las causas en pacientes con ICC. (54)

#### 2) *VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular*

VEGF representa un factor de crecimiento con una importante actividad proangiogénica, efecto mitógeno y antiapoptótico sobre las células endoteliales, aumentando la permeabilidad vascular y la migración celular. Debido a estas propiedades, desempeña un papel crucial en la regulación de los procesos angiogénicos tanto normales como patológicos.

VEGF se une a los receptores de células de tirosina quinasa (VEGFR). Tanto VEGF como VEGFR no se expresan sólo en células endoteliales, sino también en células no endoteliales como los cardiomiocitos. (55)

VEGFR 1 y 2 son expresados por los cardiomiocitos y su unión con VEGF activa la morfogénesis, la contractilidad y la cicatrización de heridas. Además, los cardiomiocitos producen VEGF en respuesta a la inflamación, el estrés mecánico y la estimulación por citoquinas.

En pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares como IAM y angina estable, se han detectado niveles elevados de VEGF, que a menudo se relacionan con un pronóstico desfavorable y la gravedad de la enfermedad.

Condiciones patológicas como el déficit de oxígeno, inflamación, o el estiramiento mecánico pulsátil inducen la secreción de VEGF. (56)

A pesar de la ausencia de evidencia de angiogénesis acelerada en pacientes con FA paroxística, se ha encontrado niveles elevados de VEGF en aurícula la izquierda de estos pacientes. (57)

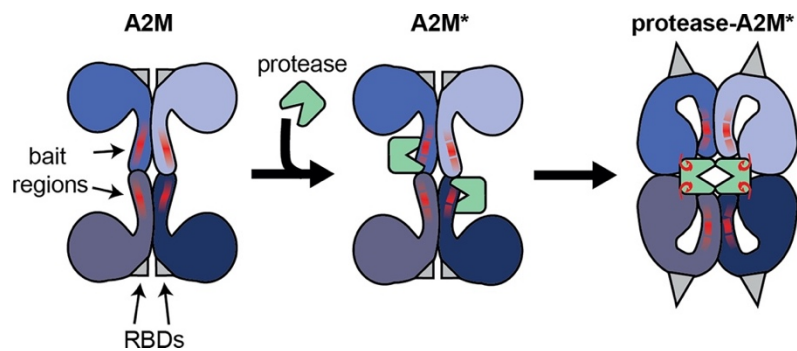
La aurícula debido a la FA conduce un flujo sanguíneo irregular, y puede generar un estiramiento vascular pulsátil desencadenando de esta manera la secreción de VEGF desde los cardiomiocitos y las células endoteliales vasculares.

Así bien, en pacientes con FA de larga evolución, no se ha encontrado un aumento significativo de VEGF respecto al grupo control, quizás debido a una pérdida de este mecanismo protector de las células endoteliales, conduciendo posteriormente a un daño endotelial y endocárdico auricular progresivo. (57)

Los niveles elevados de VEGF en la aurícula estimulan el proceso fibrótico, probablemente a través de la inducción de la angiogénesis. Pacientes con FA persistente presentan cambios fibróticos más importantes en comparación con los pacientes con FA paroxística. El aumento de la fibrosis podría explicar una mayor rigidez cardíaca progresiva reduciendo así el grado de estiramiento pulsátil y posteriormente reduciendo los niveles de VEGF. (57)

### 3) *A2M: Alpha-2 Macroglobulina*

Es una glicoproteína tetramérica de gran tamaño (725 kDa), sintetizada principalmente a nivel hepático. Funciona como inhibidor de proteinasas de amplio espectro. Participa en la inhibición de las enzimas que intervienen en los sistemas de quinina-caliceína, del complemento, de la coagulación o incluso del fibrinolítico. Durante la inflamación, A2M protege contra el daño estructural mediante la inhibición de las proteasas liberadas por los leucocitos activados. (58)



**Figura 3:** Estructura e interacción entre A2M y endopeptidasas activas. (58)

A2M se ha visto involucrada en la patogenia de la miocardiopatía por estrés, debido al papel que presenta A2M sobre las vías del complemento y de la coagulación, ya que se sugiere que la miocardiopatía por estrés es un estado protrombótico. (59)

Además, se han objetivado niveles elevados de A2M en pacientes con IAM, ya que se correlaciona fuertemente con los volúmenes diastólico y sistólico. (60)

Al igual que con la respuesta inflamatoria, durante la cicatrización de heridas por IAM la A2M no solo no es perjudicial, sino que niveles elevados parecen ser beneficiosos durante la fase inicial del remodelado estructural. A2M puede proteger de manera temprana al limitar la actividad de las citoquinas proinflamatorias, al inhibir las proteasas para proteger contra la ruptura y al estimular la fagocitosis de los macrófagos. No obstante, A2M presenta un efecto bifásico, siendo perjudicial cuando persiste en la fase tardía del IAM, ya que podría ser un fuerte predictor de progresión a IC y, por tanto, predictor de mortalidad. (60)

#### 4) *SAP: Proteína amiloide sérica*

SAP son una familia de apolipoproteínas, sintetizadas en grandes cantidades en el hígado. Fueron descritas y aisladas hace más de 50 años. Se tratan de reactantes de fase aguda, tienen una relación sorprendente con la respuesta de fase aguda con niveles séricos que aumentan hasta 1000 veces en 24 horas, siendo más sensible a la estimulación inflamatoria que la PCR. (61)

Los niveles de SAP se han correlacionado con la actividad de la enfermedad en diversas patologías cardíacas como en IAM y también la FA. Se ha observado una elevación en las concentraciones de SAP en los pacientes con FA paroxística respecto al grupo control. (61)

Por otro lado, la elevación aguda de SAP en el comienzo de la FA paroxística y su normalización al mes, es un argumento importante para sospechar su implicación en los mecanismos iniciadores de la enfermedad. (61) También se han referido niveles elevados de SAP antes de realizar la cardioversión en pacientes con FA persistente, pudiendo representar un marcador predictivo e independiente de la recurrencia de FA. (62)

##### 5) *MCAM: Molécula de adhesión celular de melanoma*

MCAM es una molécula de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Desempeña un papel importante en la regulación de la permeabilidad vascular, la cohesión célula-célula, la transmigración de leucocitos y la angiogénesis tanto fisiológica como patológica. (63)

Un creciente cuerpo de evidencia muestra que el MCAM soluble está significativamente elevado en el suero o líquido intersticial de pacientes con patologías relacionadas con la angiogénesis desregulada, como enfermedades autoinmunes inflamatorias (esclerosis sistémica, DM, artritis reumatoide...), cardiovasculares, patologías obstétricas y oculares y cánceres. (63) Se ha observado un aumento de MCAM en áreas marginales e infartadas del miocardio debido a un aumento en la densidad de los microvasos tras 7 días de un IAM reperfundido. (64)

En pacientes con IC aguda descompensada, los niveles circulantes de MCAM se encontraron aumentados y podrían ayudar a diagnosticar IC aguda en pacientes difíciles de estratificar basándose únicamente en los niveles de NT-proBNP. Por tanto, MCAM ha sido descrito como un potente biomarcador de congestión sistémica, siendo liberado al torrente sanguíneo en respuesta al estiramiento venoso. (65)

Aunque no existen estudios directos del papel de MCAM en la FA, existen bastantes datos sugestivos de una implicación en ésta de otras moléculas de adhesión celular endotelial, como la VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) y la ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-), pertenecientes también a la familia de moléculas inmunoglobulina-like. Un

metaanálisis reciente, revisando 22 estudios, ha reportado diferencias consistentes y significativas en los niveles séricos de ambas moléculas de adhesión celular en pacientes con FA en comparación con los sujetos en ritmo sinusal. (66)

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

### **6.1 Justificación**

Existen abundantes evidencias de que la inflamación puede desempeñar un papel importante en la génesis y la perpetuación de la FA. Esta relación entre la inflamación y la FA no ha sido bien documentada cuando se ha estudiado con los marcadores inflamatorios comúnmente utilizados en la práctica clínica habitual, probablemente porque no son lo suficientemente precisos y cuando se ha estudiado con marcadores más específicos, se han empleado apenas uno o dos marcadores. Por ello, y dado el gran número de vías existentes en el proceso de la inflamación y la complejidad de su relación con la FA, la investigación de la misma requiere, para su confirmación, del estudio de un panel amplio de biomarcadores más específicos que intenten cubrir el mayor número de interacciones y mecanismos inflamatorios posibles.

### **6.2 Hipótesis**

Los pacientes con FA presentan niveles mayores de los marcadores bioquímicos de inflamación, respecto de los sujetos sin ella, reflejando y apoyando la influencia de la inflamación en la arritmia.

### **6.3 Objetivos**

#### **6.3.1 Primario**

Estudiar los niveles de marcadores específicos de inflamación y daño celular en pacientes con y sin FA.

#### **6.3.2 Secundarios**

1. Estudiar los niveles de marcadores no específicos de inflamación y daño celular en pacientes con y sin FA.
2. Estudiar las posibles vías concretas de actuación de la inflamación para favorecer la presencia de FA.

## **7. Material y métodos**

### **7.1 Diseño del estudio**

Este trabajo ha sido diseñado como un estudio transversal, por lo tanto, se caracteriza por ser observacional, descriptivo y no aleatorizado.

Todos los datos a estudio fueron recogidos en un único hospital, el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

Se trata de un estudio observacional, puesto que no se realiza una intervención directa sobre los pacientes estudiados ni se influye en las variables estudiadas. Por otra parte, se trata de un estudio descriptivo, ya que pretendemos analizar la presencia marcadores de inflamación en pacientes con FA que se van a someter a una ablación comparándolos con pacientes a los que se les va a realizar una ablación por otra arritmia o un procedimiento invasivo (cateterismo cardiaco) sin sustrato anatómico de FA (grupo control).

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

### **7.2 Población de estudio**

La población a estudio se incluyó en una base de datos que contaba con 83 pacientes que fueron sometidos a una ablación tras ser diagnosticados de una taquicardia en el CHGUV. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, y la eliminación de dos pacientes debido a un mal procesamiento de la muestra, se redujo la muestra a 74 pacientes. A continuación, se procedió a estudiar las variables posteriormente descritas a partir de la información obtenida de sus respectivas historias clínicas.

### **7.3 Periodo y grupos de estudio**

El periodo de estudio abarca desde el 16/12/2020 al 20/07/2022 donde se recopilaron los datos demográficos, clínicos, terapéuticos y de patologías concomitantes de todos los pacientes que fueron sometidos a un procedimiento de ablación de venas pulmonares por FA o ablación por otra arritmia o un procedimiento invasivo (cateterismo cardiaco) sin sustrato

anatómico de FA. En el momento del inicio del procedimiento de la ablación, mientras se canalizaba el acceso venoso femoral, se procedió en todos los pacientes a la extracción de una muestra sanguínea para los datos analíticos basales y para el análisis de biomarcadores específicos.

Los 74 pacientes a estudio se dividieron en dos grupos según si la indicación de la ablación era por FA u otra arritmia.

- Grupo 1: Pacientes sometidos a una ablación con diagnóstico de FA (Grupo 1 conformado por 53 pacientes)
- Grupo 2: Pacientes sometidos a un procedimiento endovascular sin FA. (Grupo 2 conformado por 21 pacientes)

## **7.4 Criterios de inclusión y exclusión**

### **7.4.1 Criterios de inclusión**

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

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

### **7.4.2 Criterios de exclusión**

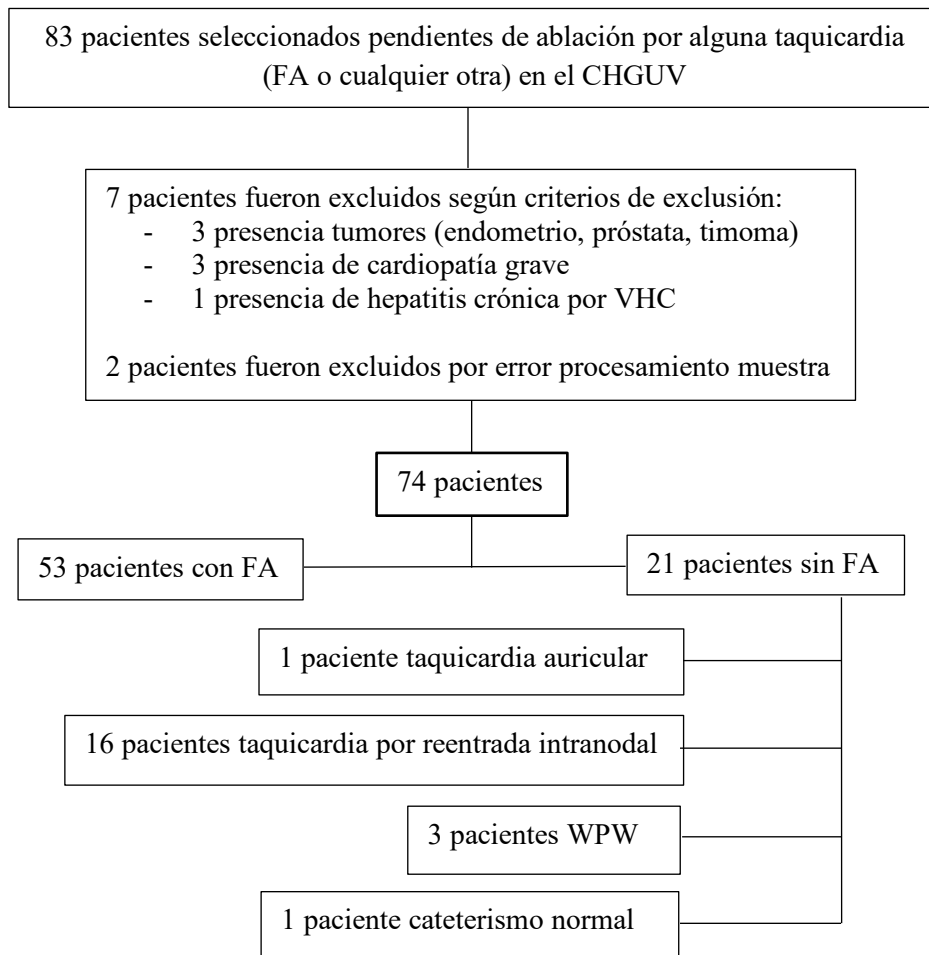
Se excluyeron del estudio los pacientes que cumplían alguna de las siguientes características:

- Edad menor de 18 años.
- Antecedentes recientes de enfermedades infecciosas.
- Pacientes con enfermedades inflamatorias.
- Antecedentes de neoplasias malignas.
- Cardiopatía estructural diferente de cardiopatía hipertensiva leve.
- Datos de insuficiencia cardiaca en el año previo.
- Cualquier tipo de patología endocrino-metabólica.
- Hepatopatía.
- Insuficiencia renal.
- Pacientes sometidos a alguna cirugía por traumatismo en los 6 meses previos.
- Enfermedades neurodegenerativas avanzadas.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor crónico.

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

Como se muestra en la Figura 4, de los 83 pacientes pendientes de ablación en el CHGUV en el periodo comprendido entre el 16 de diciembre de 2020 y el 20 de julio de 2022 fueron excluidos del estudio 7 pacientes aplicando los criterios de exclusión mencionados anteriormente y 2 pacientes fueron excluidos debido a un error en el procesamiento de la muestra del análisis inflamatorio. Por tanto, el número de pacientes seleccionados para el estudio fueron un total de 74.

De estos últimos 74 pacientes, 53 pacientes presentaban FA, formando de esta manera el Grupo 1. Por otro lado, 21 pacientes no presentaban FA (1 taquicardia auricular y 16 taquicardias por reentrada intranodal, 3 síndromes de Wolff-Párkinson-White y 1 paciente con cateterismo normal), siendo este último el grupo 2.



**Figura 4:** Diagrama de flujo en el que queda reflejado la selección de los 2 grupos de estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión. FA: Fibrilación auricular; CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; VHC: Virus Hepatitis C; WPW: Wolff-Parkinson-White.

## 7.6 Variables

Las variables que a continuación se exponen y definen, se recogieron y describieron en cada uno de los pacientes a estudio mediante la información disponible en los informes clínicos de cada uno.

### 7.6.1 Variables demográficas

Dentro de este grupo de variables se recogieron el sexo y la edad. Respecto a la edad, esta se considera una variable cuantitativa continua, la cual es medida en años, y se tuvo en cuenta la edad en el momento de la ablación. En el caso del sexo, esta consiste en una variable cualitativa nominal dicotómica, quedando registrado como 1 (hombre) y 2 (mujer).

### 7.6.2 Variables clínicas

Las variables clínicas recogidas correspondían al tipo de FA, los antecedentes clínicos, distintos factores de riesgo cardiovascular, tratamientos farmacológicos y escalas como HAS-BLED y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Excepto las escalas, variables cuantitativas discretas, el resto se anotaron como variables cualitativas dicotómicas codificadas en la base de datos como 1 (presente) o como 0 (ausente). En el caso del tipo de FA se codificó como 1 (paroxística), 2 (persistente) y 3 (persistente de larga evolución).

Estas variables son las siguientes:

- Tipo de FA: paroxística, persistente o persistente de larga evolución.
- Factores de riesgo cardiovascular: IMC, Enfermedad renal crónica (ERC), DM, HTA, dislipemia, tabaquismo, EPOC, SAOS, AIT/ICTUS, arteriopatía periférica, alcoholismo, tromboembolismo pulmonar (TEP).
- Tratamientos farmacológicos: Acenocumarol, anticoagulantes orales de acción directa, ácido acetilsalicílico, otros antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, fenofibrato, betabloqueantes, propafenona, flecainida, amiodarona, digoxina, ranolazina, sotalol, inhibidores del sistema renina-angiotensina, antagonistas del calcio, sacubitril-valsartán, bloqueantes de la aldosterona, diuréticos, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2), agonistas péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), insulina, otros antidiabéticos.
- Escalas: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED. (Ver tabla 9 Anexo)

### 7.6.3 Parámetros analíticos

Se efectuó una analítica basal convencional, incluyendo los marcadores inflamatorios habituales en la práctica clínica, a la que se suma una batería de marcadores inflamatorios específicos con el fin de buscar la presencia de inflamación.

- Parámetros basales: Hemoglobina, plaquetas, Índice internacional normalizado (INR), hemoglobina glicosilada (HbA1c), aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT), gama-glutamyl transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina, creatinina, urea, filtrado glomerular, proteínas, albúmina, ácido úrico, colesterol total, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (LDL), hormona estimulante de la tiroides (TSH).
- Parámetros básicos de inflamación: leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, lactato deshidrogenasa (LDH), antígeno carbohidrato 125 (Ag125).
- Parámetros específicos de inflamación (objetivos del estudio). Inicialmente se programaron los siguientes ya que tienen o pueden tener un papel potencial en la génesis o curso de la FA:
  - Biomarcadores de riesgo cardiovascular hepato-inflamatorio:  $\alpha$ -1-Ácido glicoproteína (AGP/ Orosomucoide), alpha-2 macroglobulina (A2M), proteína C-Reactiva (PCR), fetuina-A, proteína amiloide sérica (SAP).
  - Biomarcadores de daño y stress oxidativo de los cardiomiocitos: Troponina-T, péptido natriurético tipo N-t-B (NT-proBNP), creatin kinasa-MB (CK-MB), FGF-1, FGF-21, factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15).
  - Biomarcadores de inflamación/angiogénesis: Ligando 16 de quimiocina c-x-c motif (CXCL16), progranulina, sCD146, factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C), IL-6, IL-10, IL-18, angiopoyetina-2.
  - Biomarcadores de fibrosis auricular: Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4/sCD26), osteopontina, endotelina-1, leptina, proteína morfogenética ósea 9 (BMP9), factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina (HB-EGF).
  - Biomarcadores de remodelado auricular: Trombospondina-2, alfa-2-glicoproteína 1 rica en leucina (LRG1), endostatina, factor de crecimiento derivado de plaquetas AB/AA (PDGF-AB/BB).

- Otros: Factor plaquetario 4 (PF4/CXCL4), molécula de adhesión celular de melanoma (MCAM).

Finalmente, tras las pruebas iniciales, se decidió, por la mayor fiabilidad y reproducibilidad en su determinación, incluir los siguientes:

- Biomarcadores de riesgo cardiovascular hepato-inflamatorio:  $\alpha$ -1-Ácid glicoproteína (AGP/ Orosomucoide), alpha-2 macroglobulina (A2M), fetuina-A, proteína amiloide sérica (SAP).
- Biomarcadores de daño y stress oxidativo de los cardiomiocitos: N- Péptido natriurético tipo N-t-B (NT-proBNP), creatin kinasa-MB (CK-MB).
- Biomarcadores de inflamación/angiogénesis: Ligando 16 de quimiocina c-x-c motif (CXCL16), progranulina, factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C), angiopoyetina-2.
- Biomarcadores de fibrosis auricular: Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4/sCD26), osteopontin, proteína morfogenética ósea 9 (BMP9), factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina (HB-EGF).
- Biomarcadores de remodelado auricular: Trombospondina-2, alfa-2-glicoproteína 1 rica en leucina (LRG1), endostatina, factor de crecimiento derivado de plaquetas AB/AA (PDGF-AB/BB).
- Otros: Factor plaquetario 4 (PF4/CXCL4), molécula de adhesión celular de melanoma (MCAM).

### 7.7 Análisis estadístico

A la hora de llevar a cabo el estudio estadístico, se representó por un lado las variables cualitativas en porcentajes y por otro lado las variables cuantitativas con la media  $\pm$  la desviación estándar o la mediana  $\pm$  rango intercuartílico (según distribución normal o no normal respectivamente), con un intervalo de confianza del 95%. Las variables cuantitativas además se transformaron en variables cualitativas dicotómicas distinguiendo entre valor normal o anormal según el valor de referencia de normalidad para cada variable (por ejemplo, se concedieron valor de normalidad colesterol total=200 mg/dL; para los valores de referencia de cada variable consultar tabla 8 Anexo).

Para la comparación de las variables, en las variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado. Debido al escaso tamaño muestral, se comprobó la distribución normal de las variables mediante el Test de bondad de Ajuste de Kolmogorov Smirnov. De esta manera, las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se compararon mediante la prueba de T de Student para datos no pareados, las variables que no seguían una distribución normal se compararon mediante el test no paramétrico Prueba U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes, que sería el equivalente a la prueba T de Student para variables paramétricas. Asimismo, se consideró estadísticamente significativo las comparaciones cuya “p” fuera  $<0,05$ .

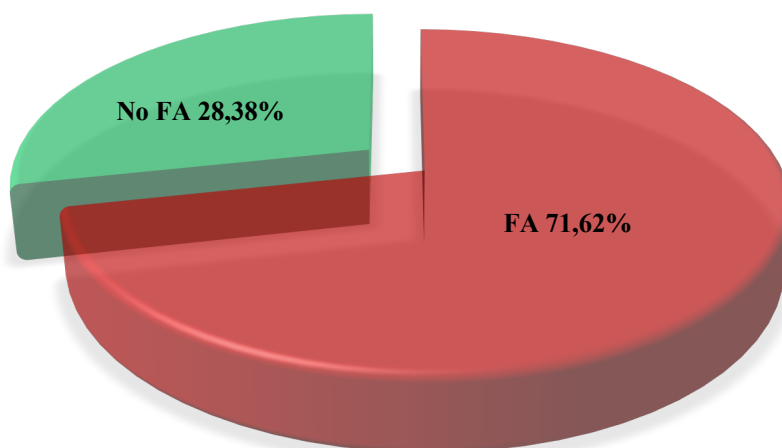
### **7.8 Aprobación del estudio**

La realización de este estudio fue aprobada el 27 de noviembre en 2020, por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia. (Ver anexo 12.5)

## 8. Resultados

### 8.1 Características basales del total de la muestra

Como se ha explicado, la muestra a estudio se ha dividido en dos grupos, pacientes con FA y pacientes que no la poseen. De los 74 pacientes incluidos, un 71,62% de los pacientes presentan FA y el 28,38% no la presentan. (figura 5)



**Figura 5:** relación de los pacientes que presentan FA con los que no.

Las características basales, tanto clínicas como demográficas del total de la muestra, se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2:** Características basales del total de la muestra.

<b>Total (N=74)</b>	
<b>Demografía</b>	
Sexo (hombre)	50 (67,57%)
Edad	58,47 ± 11,6
<50	16 (21,62%)
50-59	19 (25,68%)
60-69	28 (37,84%)
≥70	11 (14,86%)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	
ERC	5 (6,76%)
DM	11 (14,86%)
HTA	55 (74,32%)
DL	35 (47,30%)
EPOC	5 (6,76%)
SAOS	16 (21,62%)

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

En referente al sexo hay un predominio de hombres sobre mujeres, siendo un 67,57% de la muestra. Respecto a la media de edad, esta se sitúa en 58,47 ± 11,6 años y el grupo de edad mayoritario es de 60 a 69 años con un 37,84% del total de la muestra.

De los factores de riesgo analizados, los que destacan por encima de los demás son: la HTA que está presente en un 74,32% de la muestra, lo cual le hace ser el factor de riesgo más frecuente, la dislipemia con un 47,30%, y el SAOS con un 21,62%.

El resto de factores de riesgo cardiovascular recogidos se encuentran en la tabla 10 del anexo.

### 8.1.1 Tipo FA y tratamiento

Para describir de manera más precisa la muestra de los casos, se dividieron a los pacientes con FA según el tipo de FA que presentaban en el momento de la ablación. Representando los que padecían FA paroxística, por lo cual, en el momento de la ablación se encontraban en ritmo sinusal, y, por otro lado, los que presentaban FA persistente o persistente de larga evolución, los cuales en el momento de la ablación sí se encontraban en ritmo de FA.

**Tabla 3:** Tipo FA y tratamiento

<b>Total (N=74)</b>	
<b>Tipo FA</b>	
FA paroxística	26 (49,06%)
FA persistente	23 (43,40%)
FA persistente de larga evolución	4 (7,55%)
<b>Tratamientos</b>	
Estatinas	27 (36,49%)
Betabloqueantes	47 (63,51%)
Flecainida	27 (36,49%)
Amiodarona	15 (20,27%)
IECA/ARAI	37 (50%)
Antagonistas del Ca <sup>2+</sup>	4 (5,41%)
Diuréticos	21 (28,38%)
ISGLT2	7 (9,46%)
Otros antidiabéticos	9 (12,16%)
Acenocumarol	1 (1,35%)
ACOD	47 (63,51%)

FA: Fibrilación Auricular; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

La proporción de los tipos de FA es: 49,06% paroxística, 43,40% persistente, 7,55% persistente de larga evolución. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes se encontraban en

FA paroxística en el momento de la ablación, por lo que entraron en ella en ritmo sinusal. De los tratamientos farmacológicos de los pacientes, el 63,51% de los pacientes lleva un betabloqueante así como un anticoagulante oral de acción directa. La mitad de los pacientes está tomando un IECA/ARAII. Estatinas y flecainida se encuentran en la misma proporción, un 36,49%. Los diuréticos están presentes en un 28,38% del total de los pacientes. Amiodarona, otros antidiabéticos, ISGLT2, antagonistas del calcio y acenocumarol se encuentran en un 20,27%, 12,16%, 9,46%, 5,41% y 1,35% respectivamente.

El resto de tratamientos farmacológicos recogidos se encuentran en la tabla 10 del anexo.

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

En la siguiente tabla, se presentan las principales características basales según el grupo, comparando las diferencias fundamentales entre las distintas variables a estudio (ver también figura 6).

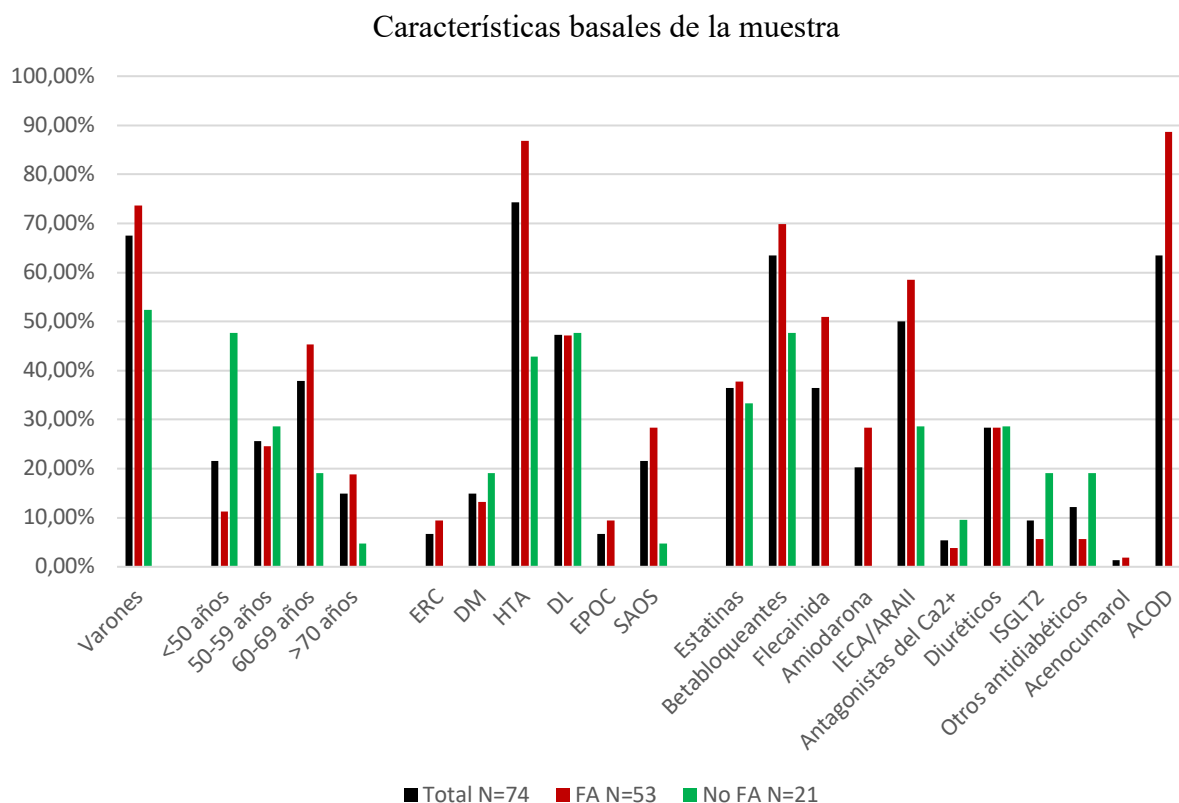
**Tabla 4:** Contraste de características basales de la muestra según grupo con o sin FA.

	Total (N=74)	FA (N=53)	No FA (N=21)	p value
<b>Demografía</b>				
Sexo (hombre)	50 (67,57%)	39 (73,58%)	11 (52,38%)	0,078
Edad (Años)	58,47 ± 11,6	61,21 ± 10,5	51,57 ± 11,7	<0,001
<50	16 (21,62%)	6 (11,32%)	10 (47,62%)	<0,001
50-59	19 (25,68%)	13 (24,53%)	6 (28,57%)	0,72
60-69	28 (37,84%)	24 (45,28%)	4 (19,05%)	0,036
>70	11 (14,86%)	10 (18,87%)	1 (4,76%)	0,124
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>				
ERC	5 (6,76%)	5 (9,43%)	0 (0%)	0,145
DM	11 (14,86%)	7 (13,21%)	4 (19,05%)	0,524
HTA	55 (74,32%)	46 (86,79%)	9 (42,86%)	<0,001
DL	35 (47,30%)	25 (47,17%)	10 (47,62%)	0,972
EPOC	5 (6,76%)	5 (9,43%)	0 (0%)	0,15
SAOS	16 (21,62%)	15 (28,30%)	1 (4,76%)	0,026
<b>Tratamientos farmacológicos</b>				
Estatinas	27 (36,49%)	20 (37,74%)	7 (33,33%)	0,723
Betabloqueantes	47 (63,51%)	37 (69,81%)	10 (47,62%)	0,074
Flecainida	27 (36,49%)	27 (50,94%)	0 (0%)	<0,001
Amiodarona	15 (20,27%)	15 (28,30%)	0 (0%)	0,006
IECA/ARAI	37 (50%)	31 (58,49%)	6 (28,57%)	0,02
Antagonistas del Ca <sup>2+</sup>	4 (5,41%)	2 (3,77%)	2 (9,52%)	0,324
Diuréticos	21 (28,38%)	15 (28,30%)	6 (28,57%)	0,981
ISGLT2	7 (9,46%)	3 (5,66%)	4 (19,05%)	0,076
Otros antidiabéticos	9 (12,16%)	5 (5,66%)	4 (19,05%)	0,254
Acenocumarol	1 (1,35%)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,402
ACOD	47 (63,51%)	47 (88,68%)	0 (0%)	51,04

ERC: Enfermedad renal crónica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II; Ca<sup>2+</sup>: Calcio; ISGLT2: inhibidores

del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

El resto de factores de riesgo cardiovascular y tratamientos recogidos se encuentran en la tabla 10 del anexo.



**Figura 6:** Características basales del total de la muestra y de ambos grupos (FA y controles) por separado. ERC: Enfermedad renal crónica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

Respecto a las características según grupo, se apreció una tendencia no significativa a una mayor proporción de hombres en el grupo con FA con un 73,58% respecto al grupo de no FA (52,38%).

El grupo de FA era mayor que el control, edad media de  $61,21 \pm 10,5$  mientras que el grupo control  $51,57 \pm 11,7$  años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas

( $p < 0,001$ ). Además, se encontraron diferencias significativas en el grupo de edad  $< 50$  años ( $p < 0,001$ ) y en el grupo 60-69 años ( $p = 0,036$ ). No se encontraron diferencias significativas en la división de los pacientes en grupos de 50-59 y  $> 70$  años.

Los factores de riesgo, como era de esperar, tuvieron mayor prevalencia en los pacientes con FA. La HTA fue el factor de riesgo más frecuente (86,79% en pacientes con FA y 42,86% en pacientes sin ella,  $p < 0,001$ ). En cuanto al SAOS, tercero en frecuencia, con 21,62% en ambos grupos, muestra diferencias significativas en pacientes con FA (28,30%) frente a pacientes sin FA (4,76%) con una  $p = 0,026$ . En cuanto a la ERC, DM, DL y EPOC no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

En relación a los tratamientos recibidos por los pacientes, los fármacos más usados son los betabloqueantes con una frecuencia de 63,51% en ambos grupos, se encuentra en 69,81% en pacientes con FA y en 47,62% en pacientes sin FA, con una  $p = 0,074$ . Los IECA y ARAII son el segundo fármaco más empleado en ambos grupos, encontrándose en la mitad de los pacientes, en el grupo FA se encuentra en un 58,49% y en no FA 28,57%, siendo esta diferencia significativa con  $p = 0,02$ . En cuanto a la flecainida únicamente se encuentra en el grupo con FA en un 50,94%, no encontrándose en el grupo sin FA, siendo esta diferencia significativa con una  $p < 0,001$ . De igual manera ocurre en la amiodarona, con un 28,30% en el grupo FA, y un 0% en el grupo no FA, siendo esta diferencia significativa con  $p = 0,006$ . Las estatinas y los diuréticos fueron dos fármacos muy usados en ambos grupos sin encontrar diferencias significativas entre ambos. De igual manera no se encontraron diferencias significativas entre antagonistas del calcio, ISGLT2 y otros antidiabéticos.

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

Los parámetros analíticos habituales en la práctica clínica cardiológica fueron analizados comparando sus niveles en pacientes con FA y pacientes control. En general, las diferencias no fueron significativas o si lo fueron no tienen relevancia clínica, como las encontradas p. ej. en urea, creatinina o FGE. En la tabla 5 se exponen todos los resultados según grupo de estudio, y el valor de  $p$ .

**Tabla 5:** Contraste entre los parámetros analíticos convencionales.

Parámetros analíticos convencionales	Total (N=74)	FA (N=53)	No FA (N=21)	p value
Hemoglobina (g/dL)	14,16 ± 1,37	14,35 ± 1,62	13,71 ± 0,84	0,077*
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	192,31 ± 55,01	174 ± 55	224,50 ± 59	<0,001
INR	1,17 ± 0,66	1,10 ± 0,11	0,99 ± 0,12	0,042
HbA1c (%)	5,66 ± 0,56	5,60 ± 0,4	5,6 ± 3,1	0,466
GOT (U/L)	22,81 ± 5,69	22 ± 5	20 ± 5	0,047
Bilirrubina (mg/dL)	0,79 ± 1,08	0,64 ± 0,3	0,53 ± 0,37	0,066
Creatinina (mg/dL)	0,86 ± 0,21	0,87 ± 0,27	0,74 ± 0,15	<0,001
Urea (mg/dL)	37,50 ± 10,69	40,02 ± 10,43	31,38 ± 8,87	0,001*
Proteínas (g/dL)	6,48 ± 0,46	6,46 ± 0,48	6,62 ± 0,42	0,122*
Ácido úrico (mg/dL)	5,6 ± 1,65	5,80 ± 1,78	5,01 ± 1,05	0,088*
LDL (mg/dL)	119,29 ± 63,04	101 ± 47	126 ± 47	0,048
TSH (μUI/dL)	2,58 ± 3,16	1,96 ± 2,1	1,57 ± 0,99	0,227
CT (mg/dL)	178,67 ± 35,64	171,73 ± 30,64	198,75 ± 42,12	0,022*
FG (mL/min/m <sup>2</sup> )	81,51 ± 13,12	86,69 ± 17,74	95 ± 0,25	<0,001

INR: Índice internacional normalizado; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; GOT: Aspartato aminotransferasa LDL: Colesterol unido a Lipoproteína de Baja Densidad; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; CT: Colesterol total; FG: Filtrado glomerular. \*: Hallado mediante T de student debido a distribución normal a partir de la media ± desviación estándar. Resto hallado con mediana ± rango intercuartílico mediante prueba U de Mann-Whitney.

En relación a los parámetros analíticos no específicos de inflamación, la mayoría son estadísticamente no significativos.

Las plaquetas, con una mediana en pacientes con FA de  $174 \pm 55 \text{ } 10^9/\text{L}$  y en pacientes sin FA  $224,50 \pm 59 \text{ } 10^9/\text{L}$  siendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Diferencias estadísticamente significativas, aunque clínicamente irrelevantes se encontraron en el INR, GOT, LDL y CT.

Para ver los resultados del resto de variables analizadas consultar la tabla 11 del anexo.

#### 8.4 Parámetros analíticos básicos de inflamación según grupo con FA o control

Al comparar los valores basales de los grupos con FA y sin FA, la gran mayoría de ellos no presentaron diferencias estadísticamente significativas, siendo los valores además muy similares entre ambos grupos, a excepción de los linfocitos y basófilos.

En la siguiente tabla se muestran los parámetros analíticos inflamatorios básicos comparando los pacientes con FA y los pacientes control.

**Tabla 6:** Contraste parámetros analíticos básicos de inflamación por grupos

Parámetros analíticos básicos de inflamación	Total (N=74)	FA (N=53)	No FA (N=21)	P value
Leucocitos (L)	$6,29 \pm 2,02 \times 10^9/\text{L}$	$5,75 \pm 2,3 \times 10^9/\text{L}$	$6,40 \pm 3,15 \times 10^9/\text{L}$	0,254
Neutrófilos (L)	$3,98 \pm 1,65 \times 10^9/\text{L}$	$3,50 \pm 2,07 \times 10^9/\text{L}$	$3,6 \pm 2,05 \times 10^9/\text{L}$	0,971
Linfocitos (L)	$1,69 \pm 0,61 \times 10^9/\text{L}$	$1,45 \pm 0,7 \times 10^9/\text{L}$	$1,90 \pm 1,1 \times 10^9/\text{L}$	<0,001
Monocitos (L)	$0,49 \pm 0,18 \times 10^9/\text{L}$	$0,40 \pm 0,2 \times 10^9/\text{L}$	$0,5 \pm 0,3 \times 10^9/\text{L}$	0,916
Eosinófilos (L)	$0,13 \pm 0,11 \times 10^9/\text{L}$	$0,10 \pm 0,0 \times 10^9/\text{L}$	$0,1 \pm 0,15 \times 10^9/\text{L}$	0,292
Basófilos (L)	$0,03 \pm 0,04 \times 10^9/\text{L}$	$0 \pm 0,03 \times 10^9/\text{L}$	$0,1 \pm 0,1 \times 10^9/\text{L}$	0,001
LDH (U/L)	$340,84 \pm 60,60$	$336,24 \pm 62,34$	$352,63 \pm 56,06$	0,364*
LDH elevado	29 (39,19%)	21 (39,62%)	8 (38,09%)	0,903
Ag 125 (UI/mL)	$19,51 \pm 78,21$	$7,5 \pm 5,95$	$7,50 \pm 5,50$	0,834
Ag 125 alto	2 (2,70%)	0	2 (9,52%)	0,022

LDH: Lactato deshidrogenasa; Ag125: Antígeno carbohidrato 125; \*: Hallado mediante T de student debido a distribución normal a partir de la media  $\pm$  desviación estándar. Resto hallado con mediana  $\pm$  rango intercuartílico mediante prueba U de Mann-Whitney.

El valor de la mediana de linfocitos fue mayor en el grupo de no FA ( $1,90 \pm 1,1$  L) que en el grupo con FA ( $0,45 \pm 0,7$  L),  $p = <0,001$ . De igual manera ocurre con los basófilos, siendo mayor en el grupo sin FA ( $0,1 \pm 0,1$  L) que con FA ( $0 \pm 0,003$ ) con  $p = 0,001$ .

Teniendo en cuenta los valores absolutos en ambos grupos (ver tabla 8 del anexo) de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas, ya que todos los valores se encuentran dentro de los rangos de la normalidad. Lo mismo sucede con los niveles de LDH y los niveles de Ag125.

### 8.5 Parámetros analíticos específicos de inflamación en la FA o control

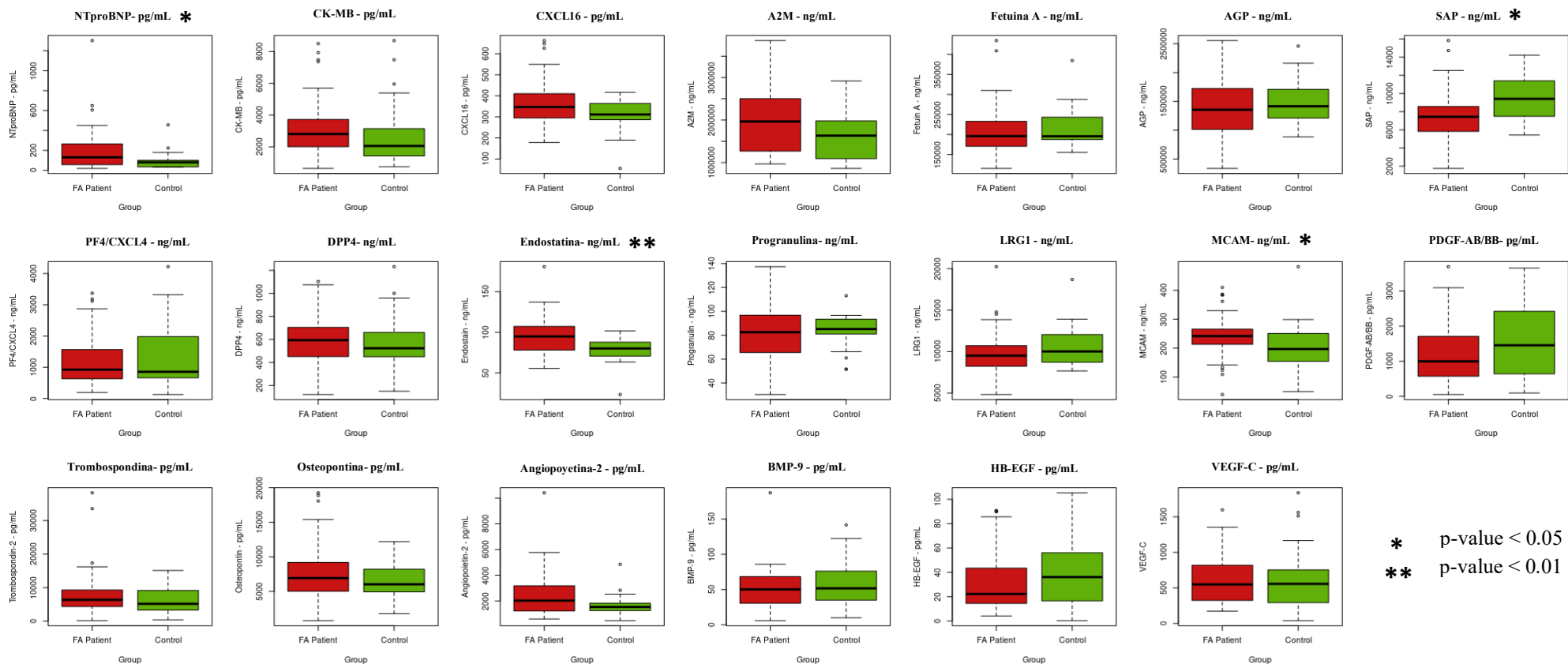
Finalmente, se presentan los parámetros analíticos inflamatorios específicos analizados de manera individual, comparando a los pacientes con FA y los pacientes del grupo control.

**Tabla 7:** Contraste entre los parámetros analíticos específicos de inflamación por grupos.

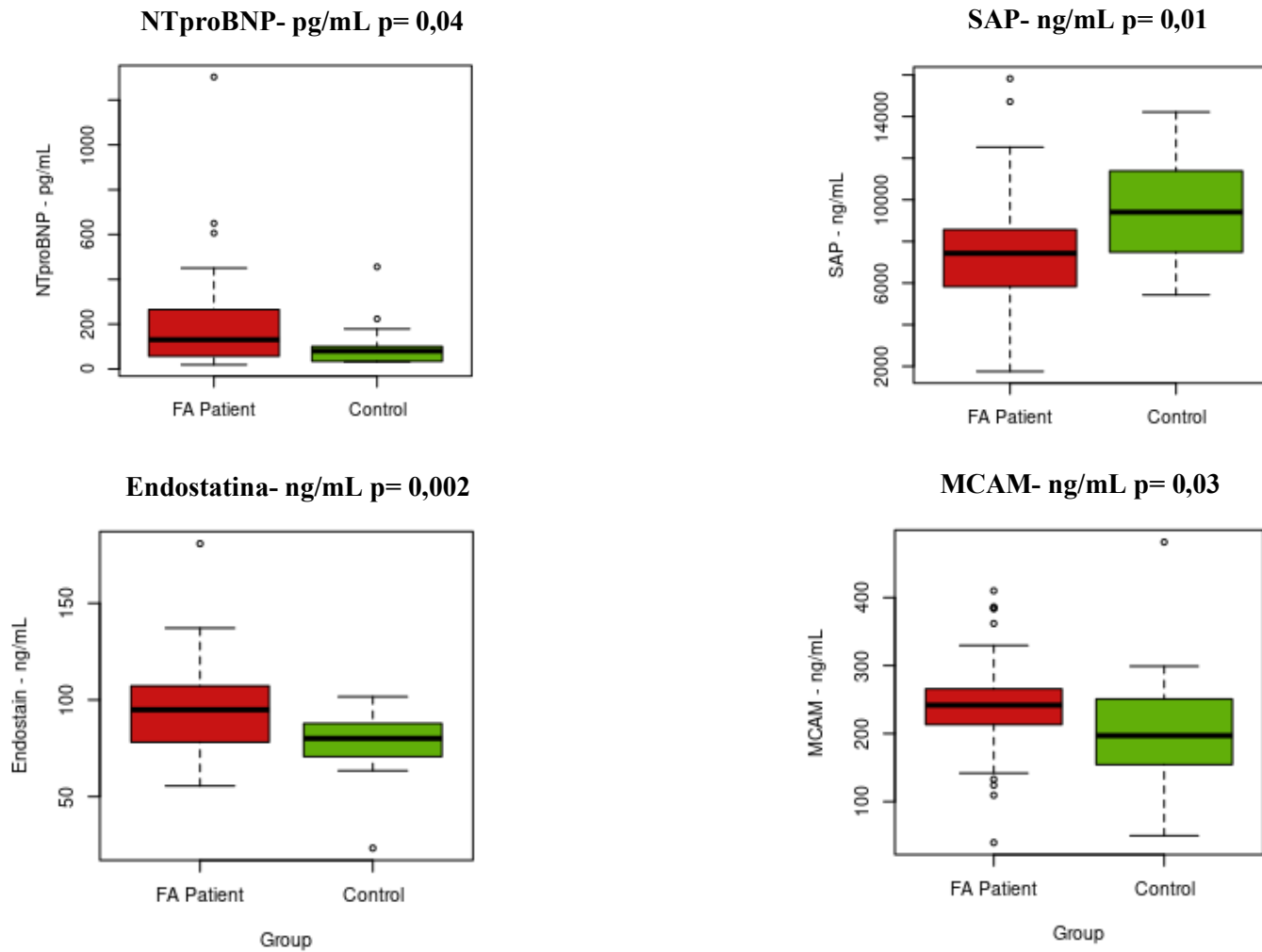
Parámetros analíticos inflamatorios específicos	Total (N=74)	FA (N=53)	No FA (N=21)	P value
NT-proBNP (pg/mL)	166,20 ± 194,29	130,79 ± 207,99	80,28 ± 66,49	<b>0,041</b>
CK-MB (pg/mL)	3069,84 ± 1912,66	2810,44 ± 1685,74	2059,56 ± 1723,31	0,188
CXCL16 (pg/mL)	347,02 ± 103,64	346,93 ± 113,34	311,49 ± 77,23	0,147
A2M (ng/mL)	1903221,2 ± 789580,33	1965995,83 ± 1226623,94	1631811,48 ± 888032,64	<b>0,06</b>
Fetulina A (ng/mL)	209762,88 ± 60724,15	195910,29 ± 60253,06	195504,93 ± 55788,18	0,223
AGP (ng/mL)	1419865,7 ± 457107,95	1390605,46 ± 479911,11	1492319,61 ± 396448,19	0,356*
SAP (ng/mL)	8098,34 ± 2823,85	7426,61 ± 2640,96	9406,89 ± 3904,06	<b>0,011</b>
PF4/CXCL4 (ng/mL)	1291,78 ± 925,44	924,14 ± 921,09	855,09 ± 1319,63	0,728
DPP4 (ng/mL)	597,89 ± 218,16	602,26 ± 211,26	587,09 ± 239,49	0,801*
Endostatina (ng/mL)	91,56 ± 23,63	94,92 ± 28,77	80,07 ± 17,19	<b>0,002</b>
Progranulina (ng/mL)	82,38 ± 20,28	82,52 ± 30,84	85,14 ± 12,41	0,76
LRG1 (ng/mL)	10028,16 ± 2695,71	9503,64 ± 2421,38	10013,9 ± 3340,29	0,218
MCAM (ng/mL)	230,98 ± 77,72	241,77 ± 51,86	197,05 ± 96,41	<b>0,033</b>
PDGF-AB/BB (pg/mL)	1300,18 ± 906,25	997,37 ± 1104,36	1455,1 ± 1781,47	0,28

Trombospondina-2 (pg/mL)	7304,97 ± 6140,98	6369,42 ± 4832,98	5165,98 ± 5859,74	0,264
Osteopontina (pg/mL)	7305,54 ± 3592,08	6927,62 ± 4111,97	6035,03 ± 3284,64	0,22
Angiopietina-2 (pg/mL)	2218,58 ± 1545,55	2032,62 ± 1831,59	1534,68 ± 582,01	<b>0,09</b>
BMP-9 (pg/mL)	54,52 ± 31,08	51,99 ± 28,86	60,76 ± 35,98	0,328*
HB-EGF (pg/mL)	34,25 ± 25,17	22,17 ± 28,62	36,09 ± 39,55	0,247
VEGF-C (pg/mL)	641,09 ± 400,78	548,92 ± 489,02	556,65 ± 460,98	0,951

NT-proBNP: N- Péptido natriurético tipo N-t-B; CK-MB: creatin kinasa-MB; CXCL16: Ligando 16 de quimiocina c-x-c Motif; A2M: alpha-2 macroglobulina; AGP:  $\alpha$ -1-Ácid glicoproteína; SAP: proteína amiloide sérica; PF4/CXCL4: Factor plaquetario 4; DPP4: Dipeptidil peptidasa-4; LRG1: alfa-2-glicoproteína 1 rica en leucina; MCAM: molécula de adhesión celular de melanoma; PDGF-AB/BB: factor de crecimiento derivado de plaquetas AB/AA; BMP-9: proteína morfogenética ósea 9; HB-EGF: factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina ; VEGF-C: factor de crecimiento endotelial vascular C. \*: Hallado mediante T de student debido a distribución normal a partir de la media  $\pm$  desviación estándar. Resto hallado con mediana  $\pm$  rango intercuartílico mediante prueba U de Mann-Whitney.



**Figura 7:** Comparación biomarcadores inflamatorios en grupo control frente FA. NT-proBNP: N- Péptido natriurético tipo N-t-B; CK-MB: creatin kinasa-MB; CXCL16: Ligando 16 de quimiocina c-x-c Motif; A2M: alpha-2 macroglobulina; AGP:  $\alpha$ -1-Ácid glicoproteina; SAP: proteína amiloide sérica; PF4/CXCL4: Factor plaquetario 4; DPP4: Dipeptidil peptidasa-4; LRG1: alfa-2-glicoproteína 1 rica en leucina; MCAM: molécula de adhesión celular de melanoma; PDGF-AB/BB: factor de crecimiento derivado de plaquetas AB/AA; BMP-9: proteína morfogenética ósea 9; HB-EGF: factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina ; VEGF-C: factor de crecimiento endotelial vascular C.



**Figura 8:** Detalle de los biomarcadores en los que se encontraron diferencias significativas entre grupo con FA y grupo control con  $p < 0,05$ . NT-proBNP: N- Péptido natriurético tipo N-t-B, SAP: proteína amiloide sérica; MCAM: molécula de adhesión celular de melanoma.

En relación a los parámetros específicos de inflamación, la mayoría son estadísticamente no significativos, a excepción de cuatro de ellos.

Las elevaciones significativas en los pacientes con FA se han detectado en aquellos biomarcadores de daño de los cardiomiocitos y de stress oxidativo (NT-proBNP), de remodelado auricular (Endostatina), y de disregulación de la angiogénesis (MCAM).

NT-proBNP se encuentra más elevado en el grupo de pacientes con FA ( $130,79 \pm 207,99$  pg/mL) frente al grupo control ( $80,28 \pm 66,49$  pg/mL) siendo esta asociación significativa con una  $p=0,041$ . Del mismo modo ocurre con la endostatina, con una mediana superior en el grupo de pacientes con FA ( $94,92 \pm 28,77$  ng/mL) frente al grupo control ( $80,07 \pm 17,19$  ng/mL) con una significación  $p=0,002$ . El valor de la mediana de MCAM también fue mayor en el grupo con FA ( $241,77 \pm 51,86$  ng/mL) frente al grupo control ( $197,05 \pm 96,41$  ng/mL) siendo esta diferencia significativa con  $p=0,033$ .

En los biomarcadores de riesgo cardiovascular hepato-inflamatorio, se ha detectado una tendencia a la elevación de la A2M en los pacientes con FA, mientras que los niveles de SAP fueron significativamente mayores en el grupo control. En el caso de la A2M los niveles en el grupo de pacientes con FA fueron de  $1965995,8 \pm 1226623,94$  ng/mL frente  $1631811,4 \pm 888032,6$  ng/mL en el grupo control ( $p=0,06$ ). Por el contrario, los niveles de SAP se encontraron más elevados en el grupo control que en el grupo de los pacientes con FA, con una mediana ( $7426,61 \pm 2640,96$  ng/mL) frente ( $9406,89 \pm 3904,06$  ng/mL) con una significación de  $p=0,011$ .

En el resto de parámetros inflamatorios no se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos.

## 9. Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido la confirmación de que varios parámetros analíticos inflamatorios específicos están elevados en los pacientes con fibrilación auricular, permitiéndonos detectar un estado inflamatorio activo en estos enfermos, junto a la falta de sensibilidad de los marcadores inflamatorios habituales empleados en la práctica clínica. Analizaremos a continuación las características basales de nuestra muestra junto al posible significado de las tendencias de los parámetros analíticos no inflamatorios e inflamatorios convencionales recogidos. Finalmente, se discutirá la relevancia individual de los parámetros inflamatorios analíticos específicos recogidos.

### 9.1 Características basales de la muestra, parámetros no inflamatorios y variables analíticas inflamatorias convencionales

Nuestra muestra, exhibe algunas diferencias entre los pacientes con FA y el grupo control, que, aunque lógicas al estar formando el grupo control por pacientes sin patología cardíaca, deben ser tenidas en cuenta. Aunque existe bastante homogeneidad en los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, tanto la edad como la HTA y el SAOS fueron más frecuentes en los pacientes con FA, así como de un predominio no significativo de hombres. En relación a los parámetros no inflamatorios de la analítica, no hemos encontrado diferencias clínicamente relevantes, con lo cual, las muestras son bastante homogéneas en relación a estos.

En lo que respecta a marcadores inflamatorios no específicos, a diferencia de algunos estudios, no hemos hallado valores de leucocitos significativamente distintos en los pacientes con y sin FA, encontrándose en ambos grupos dentro del rango de la normalidad.

Las diferencias en la fórmula leucocitaria también son irrelevantes. Por ello, no parece que los leucocitos tengan capacidad discriminativa de identificar pacientes con FA e inflamación.

De hecho, los estudios en los que se ha encontrado esta asociación son de seguimiento a décadas de poblaciones sin FA. Misialek JR et al. encontró que durante una mediana de tiempo de seguimiento de 21,5 años 13,30% del total de sujetos debutaron con FA, y

observaron que un recuento total de glóbulos blancos más alto se asociaba con un mayor riesgo de FA, independientemente de los factores de riesgo y los posibles factores de confusión. Los recuentos más altos de neutrófilos y monocitos se asociaron positivamente con el riesgo de FA, mientras que no se identificó esta asociación entre basófilos o eosinófilos. (67)

Por otro lado, el Framingham Heart Study y el estudio noruego de Tromsø con 936 y 6315 pacientes respectivamente, también informaron una asociación positiva entre el recuento total de glóbulos blancos y el riesgo de fibrilación auricular después de ajustar los factores de riesgo de FA estándar, como edad, sexo, IMC, presión arterial, enfermedad valvular e IC. (68,69)

Aunque interesantes, la utilidad de un parámetro tan inespecífico parece muy limitada para comprender las relaciones entre inflamación y FA.

## 9.2 Parámetros analíticos específicos de inflamación en relación con la fibrilación auricular

### 9.2.1 Diferencias en los niveles de NT-proBNP

Uno de nuestros hallazgos remarcables ha sido que los niveles de NT-proBNP se encuentran más elevados en los pacientes con fibrilación auricular (mediana de  $130,79 \pm 207,99$  pg/mL) en comparación con los controles ( $80,28 \pm 66,49$  pg/mL,  $p=0,041$ ). Aunque su uso está muy extendido como marcador de IC, se trata realmente de un marcador de daño y reparación miocárdica que es como lo hemos utilizado en nuestro estudio. Al excluir tanto a pacientes con cardiopatía diferente de cardiopatía hipertensiva leve como a los que hubieran presentado datos de IC en los 12 meses previos, los niveles de NT-proBNP informarían del impacto que la inflamación estaría ejerciendo en el tejido miocárdico auricular.

Este parámetro analítico ha sido uno de los más estudiados. Li J et al., también obtuvieron unos niveles elevados de NT-proBNP de forma independiente con la FA de manera estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). Del mismo modo, obtuvieron una correlación positiva entre los niveles de NT-proBNP y la gravedad de FA, por lo que sugieren que podría ser un potencial marcador pronóstico en la práctica clínica. (70)

Tuinenburg AE et al. en el año 1999 ya compararon 36 pacientes con FA paroxística o persistente frente 36 pacientes controles emparejados, donde obtuvieron niveles más elevados de NT-proBNP en pacientes con FA persistente frente a FA paroxística y grupo control. (71)

Solanilla R et al. detectaron que los niveles medios de NT-proBNP son mayores en FA persistente, correlacionándose positivamente con el volumen auricular. En estos pacientes, los niveles descienden en el primer trimestre tras la ablación. (72) Del mismo modo, Chrysohoou C et al. concluyeron que después de una ablación con éxito, los niveles de NT-proBNP mostraban una marcada disminución en los pacientes con FA y que también se puede utilizar para evaluar la probabilidad de recurrencia, ya que observaron que la reducción de más del 25 % con respecto al valor inicial tenía una sensibilidad de 0,6 y una especificidad de 0,89 para predecir las recurrencias. (73)

Por todo lo mencionado, podríamos concluir que los niveles de NT-proBNP son mayores en los pacientes con FA, en ausencia de datos de IC, lo cual respalda nuestra hipótesis principal de la importancia de los fenómenos de inflamación en la FA.

### **9.2.2 Diferencias en los niveles de MCAM**

En cuanto a los niveles de MCAM, nuestro estudio muestra que los pacientes que fueron diagnosticados de fibrilación auricular mostraron significativamente valores de MCAM más elevados respecto a los pacientes que no fueron diagnosticados de FA. En el contexto inflamatorio, este marcador pertenece al subgrupo de remodelado miocárdico y de presencia de áreas de bajo voltaje y tendría una connotación desfavorable.

Aunque no existen estudios directos del papel de MCAM en la FA, existen datos sugestivos de la implicación en ésta de moléculas de adhesión celular endotelial como la VCAM-1 (molécula de adhesión a células vasculares 1) y la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1), pertenecientes también a la familia de moléculas inmunoglobulina-like. En general, aunque en algún estudio no se observaron elevaciones de estos marcadores, la mayoría de estudios (Rahimi M et al.) que evaluaron los niveles séricos de moléculas de adhesión celular endotelial (VCAM-1 e ICAM-1) y la expresión tisular en pacientes con FA han encontrado diferencias significativas en ambos marcadores en pacientes con FA y ritmo sinusal. (66)

### **9.2.3 Diferencias en los niveles de Endostatina**

Al igual que con los parámetros anteriormente descritos, NT-proBNP y MCAM, los niveles de endostatina se encuentran más elevados en los pacientes que fueron diagnosticados de FA ( $94,92 \pm 28,77$  ng/mL) frente a los pacientes sin FA ( $80,07 \pm 17,19$  ng/mL,  $p=0,002$ ).

También se trata, como el NT-proBNP de un marcador inflamatorio del subgrupo de daño y reparación miocárdica. La endostatina es un fragmento de la región C-terminal del colágeno XVIII (74) que se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos (fibras elásticas) con un fuerte efecto modulador de la angiogénesis y es un componente de casi todas las membranas epiteliales y endoteliales del cuerpo humano. (75)

No hemos encontrado estudios que hayan analizado los niveles de endostatina en la fibrilación auricular, aunque sí se han reportado niveles elevados de endostatina en otras enfermedades cardiovasculares, como son la HTA mantenida o la enfermedad coronaria ateromatosa. Según los datos disponibles, la endostatina induce la apoptosis de las células endoteliales (76), desempeña un papel importante en la adhesión de las células endoteliales (77) y perjudica la maduración de los vasos sanguíneos durante la cicatrización de heridas, lo que conduce a una disminución de la angiogénesis. (78)

Ante estos efectos, podría aventurarse que la elevación no sólo aislada de la endostatina, sino simultánea de varios de estos marcadores de daño celular, identificaría a pacientes con una actividad inflamatoria más nociva y no autolimitada.

#### **9.2.4 Diferencias en los niveles de SAP**

La SAP, en nuestro estudio, ha sido el único parámetro que ha mostrado valores significativamente más elevados en los pacientes sin diagnóstico de FA ( $9406,89 \pm 3904,06$  ng/mL) respecto de los pacientes diagnosticados de esta arritmia ( $7426,61 \pm 2640,96$  ng/mL,  $p=0,011$ ).

Estos resultados contrastan con el resto de trabajos en los que sí que se han hallado mayores niveles de SAP en pacientes diagnosticados de FA. Negreva M et al. realizaron un estudio comparando pacientes con FA paroxística y en ritmo sinusal, y observaron una elevación en las concentraciones de SAP entre las 2 y 24 horas tras la aparición de la arritmia en los pacientes con FA paroxística respecto al grupo control, pero que, a los 28 días tras la cardioversión los niveles de SAP no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ). (61) Brassi A et al. determinaron en 57 pacientes con diagnóstico de FA persistente niveles de SAP y encontraron que niveles más elevados se asociaron significativamente con recurrencias de FA. (62)

Existen varios factores que podrían justificar el hallazgo de niveles más elevados de SAP en el grupo control de nuestro estudio. Una explicación posible es que en los estudios referidos los niveles séricos son medidos en momentos muy relacionados con la presencia de la arritmia, a diferencia de nuestros pacientes en donde la mayoría se encontraban en ritmo

sinusal. Por otra parte, se ha señalado que la SAP y otros reactantes de fase aguda podrían ser un hipotético factor protector en etapas iniciales de la inflamación puesto que limitan el daño causado y, al mismo tiempo, promueven la reparación del tejido afectado. Su déficit o menores niveles en los pacientes con FA podría estar definiendo un subgrupo de pacientes con peor resolución de la inflamación. (79) Esta hipótesis necesita ser corroborada en nuevos estudios.

### 9.3 Limitaciones

Entre las principales limitaciones presentes en nuestro estudio encontramos que se trata de un estudio transversal, con la consecuente falta de seguimiento de los pacientes. Este aspecto está previsto completarse en fases futuras.

Además, este tipo de estudio no permite realizar inferencias de causalidad, fundamentalmente por la ambigüedad al medir simultáneamente ambas variables.

En segundo lugar, un estudio con estas características no se escapa del sesgo de información. La obtención de los datos se llevó a cabo mediante los informes de alta en urgencias y de las diversas especialidades hospitalarias, pudiendo caer en este sesgo por la diferencia entre profesionales a la hora de plasmar la información de cada paciente o por la falta de recogida de algún antecedente clínico o analítico de los pacientes, alterando las variables estudiadas. Para intentar reducir este sesgo, se completó la información de los pacientes de forma exhaustiva en el caso que fuese necesario, a través de la historia clínica resumida de Abucasis y diferentes informes y pruebas realizadas por el resto de especialidades.

A la hora de realizar el estudio de marcadores inflamatorios específicos, no se pudieron realizar todos los que inicialmente se programaron, ya que, tras la primera prueba se escogieron los más fiables y reproducibles. No obstante, aunque en futuros estudios se puedan refinar y aumentar el número de biomarcadores, pensamos que los elegidos abarcan de forma considerable el espectro de interacciones y mecanismos inflamatorios posibles en la génesis de la FA.

Por último, el hecho de que la totalidad de nuestra muestra haya sido obtenida de los pacientes que acuden al CHGUV (monocéntrica), podría considerarse un sesgo de selección. Es por ello por lo que en futuros estudios debería pasarse de un estudio monocéntrico a uno multicéntrico.

#### **9.4 Perspectivas futuras**

Como se ha mencionado previamente, ante la evidencia de la relación entre la inflamación y FA, sería de gran interés ampliar la investigación sobre perfiles de biomarcadores inflamatorios. Podría ser de gran utilidad en el futuro para predecir el riesgo, pronóstico y respuesta al tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular. No obstante, la complejidad radica en la gran cantidad de factores involucrados en el proceso inflamatorio, así como en la variabilidad de cómo han sido examinados en el contexto de la fibrilación auricular.

## 10. Conclusiones

1. En los pacientes con fibrilación auricular, los parámetros inflamatorios clásicos no permiten detectar ningún grado de inflamación, de hecho, linfocitos y basófilos muestran diferencias significativas con valores superiores en el grupo control.
2. Hemos detectado una elevación de varios parámetros analíticos específicos de inflamación en los pacientes con FA respecto a los controles, apoyando la presencia de una activación de la inflamación en estos pacientes.
3. Dentro de estos, las elevaciones significativas se han detectado en aquellos biomarcadores de daño de los cardiomiocitos y de stress oxidativo (NT-proBNP), de remodelado auricular (Endostatina), y de disregulación de la angiogénesis (MCAM). Se han encontrado resultados contradictorios en los biomarcadores de riesgo cardiovascular hepato-inflamatorio, con una tendencia a la elevación de la A2M en los pacientes con FA, pero con niveles de SAP significativamente mayores en el grupo control.
4. Existen diferencias en las mediciones de las variables analíticas no inflamatorias, aunque se requiere una mayor investigación, estas diferencias parecen ser más bien un atributo secundario de la selección de la muestra.
5. Nuestros resultados confirman la influencia relevante de la inflamación en la FA. Debido al elevado número de factores implicados en el proceso inflamatorio y la variabilidad con la que pueden activarse, son imprescindibles futuras investigaciones que definan mejor esta fisiopatología y la mejor forma en que el empleo de biomarcadores inflamatorios específicos puede ayudar a orientar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

## 11. Bibliografía

1. Ganesan P, Shillieto KE, Ghoraani B. Simulation of Spiral Waves and Point Sources in Atrial Fibrillation with Application to Rotor Localization. *Proc IEEE Int Symp Comput Based Med Syst.* 2017;2017:379-84.
2. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(1):15-25.
3. Sánchez-Quintana D, Ho SY. Anatomía de los nodos cardíacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1085–92.
4. Calvo D, Arbelo E, Arribas F, Cosín J, Gámez JM, Jiménez Candil J, et al. Comments on the 2020 ESC/EACTS guidelines for the management of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(5):378–83.
5. Bhatt Hv, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:1333–40.
6. Ma XX, Wang A, Lin K. Incremental predictive value of left atrial strain and left atrial appendage function in rhythm outcome of non-valvular atrial fibrillation patients after catheter ablation. *Open Heart.* 2021;8(1):1635.
7. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(8A):2-9N.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129(8):837–47.
9. Pérez-Villacastín J. First, let's see where we stand. Then, let's see how far we can or want to go. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(4):249–50.
10. Kim D, Shim CY, Cho IJ, Kim YD, Nam HS, Chang HJ, et al. Incremental value of left atrial global longitudinal strain for prediction of post stroke atrial fibrillation in patients with acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24(1):20.
11. Almendral J, Marín E, Medina O, Peinado R, Pérez L, Ruiz R, Viñolas X. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:307-67.

12. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:321–32.
13. Shamloo AS, Dagues N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019;57: 99–109.
14. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JAE, et al. The Long- and Short-Term Impact of Elevated Body Mass Index on the Risk of New Atrial Fibrillation. *Womens Health.* 2010;55(21):2319–27.
15. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:1437–51.
16. CASTLE: Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417–27.
17. ATHENA: Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):668–78.
18. EAST-AFNET 4: Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305–16.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
20. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
21. Hindricks G, Potpara T, Dagues N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* Oxford University Press. 2021;42:373–98.

22. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(12):1329.
23. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:62.
24. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis—Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14:235–50.
25. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180–4.
26. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):193–7.
27. Chen MC, Chang JP, Liu WH, Yang CH, Chen YL, Tsai TH, et al. Increased Inflammatory Cell Infiltration in the Atrial Myocardium of Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102(7):861–5.
28. Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2083–92.
29. Gutierrez A, van Wagoner DR. Oxidant and Inflammatory Mechanisms and Targeted Therapy in Atrial Fibrillation: An Update. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;26:523–9.
30. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm.* 2018;34:394–401.
31. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;(4):434-41.
32. Upala S, Shahnawaz A, Sanguankeo A. Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(5):406–10.
33. Mery B, Guichard JB, Guy JB, Vallard A, Barthelemy JC, da Costa A, et al. Atrial fibrillation in cancer patients: Hindsight, insight and foresight. *Int J Cardiol.* 2017;240:196–202.

34. Kristensen SL, Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, et al. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: A nationwide study. *Europace*. 2014;16(4):477–84.
35. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):120.
36. Dai H, Wang X, Yin S, Zhang Y, Han Y, Yang N, et al. Atrial fibrillation promotion in a rat model of rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):7320.
37. Flammer AJ, Ruschitzka F. Psoriasis and atherosclerosis: Two plaques, one syndrome?. *Eur Heart J*. 2012;33:1989–91.
38. Choi YJ, Choi EK, Han K do, Park J, Moon I, Lee E, et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol*. 2019;25(22):2788–98.
39. Hernández Madrid A. Proteína C reactiva y fibrilación auricular. Un viejo marcador en busca de un nuevo sitio. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:94–8.
40. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol*. 2012;35:180–6.
41. Won H, Kim JY, Shim J, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, et al. Effect of a single bolus injection of low-dose hydrocortisone for prevention of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation. *Circ J*. 2013;77(1):53–9.
42. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: A randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1790–6.
43. Roşianu ŞH, Roşianu AN, Aldica M, Căpâlneanu R, Buzoianu AD. Inflammatory markers in paroxysmal atrial fibrillation and the protective role of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clujul Med*. 2013;86(3):217-21.
44. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U, Bertolozzi I, Giabbani B, et al. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6–Mediated Changes in Connexin Expression. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(16):11006.
45. Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial

- fibrillation ablation: Importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(9):987–93.
46. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: Evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2001;56(6):375–80.
47. Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Lo Monaco A, Martini G. Inflammation and Atrial Electrical Remodelling in Patients With Embolic Strokes of Undetermined Source. *Heart Lung Circ*. 2019;28(6):917–22.
48. Hak Ł, Myśliwska J, Wi J, Szyndler K, Siebert J, Rogowski J. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):327–32.
49. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
50. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542-8.
51. Yao C, Veleva T, Scott L, Cao S, Li L, Chen G, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(20):2227–42.
52. Lim HS, Schultz C, Dang J, Alasady M, Lau DH, Brooks AG, et al. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):83–9.
53. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Mano H, Nagashima K, Sonoda K, et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39(3):241–9.
54. Li M, Popovic Z, Chu C, Krämer BK, Hoher B. Endostatin in Renal and Cardiovascular Diseases. *Kidney Dis*. 2021;7(6):468–81.

55. Mezache L, Struckman HL, Greer-Short A, Baine S, Györke S, Radwański PB, et al. Vascular endothelial growth factor promotes atrial arrhythmias by inducing acute intercalated disk remodeling. *Sci Rep.* 2020;10(1):20463.
56. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, Galdiero MR, Modestino L, Ferrara AL, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1–18.
57. Scridon A, Morel E, Nonin-Babary E, Girerd N, Fernandez C, Chevalier P. Increased intracardiac vascular endothelial growth factor levels in patients with paroxysmal, but not persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2012;14(7):948–53.
58. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in Inflammation, Immunity and Infections. *Front Immunol.* 2021;12:803244.
59. Pan XY, Zhang ZW. MFGE8, ALB, APOB, APOE, SAA1, A2M, and C3 as Novel Biomarkers for Stress Cardiomyopathy. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:1615826.
60. Becirovic-Agic M, Chalise U, Jung M, Rodriguez-Paar JR, Konfrst SR, Flynn ER, et al. Faster skin wound healing predicts survival after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;322(4):H537-48.
61. Negreva M, Georgiev S, Prodanova K. Significant Increase in C-Reactive Protein and Serum Amyloid A in the Early Hours of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Cardiol Res.* 2016;7(1):1–8.
62. Barassi A, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Lombardi F, Belletti S, Dogliotti G, et al. Serum Amyloid A and C-Reactive Protein Independently Predict the Recurrences of Atrial Fibrillation After Cardioversion in Patients With Preserved Left Ventricular Function. *Can J Cardiol.* 2012;28(5):537–41.
63. Joshkon A, Heim X, Dubrou C, Bachelier R, Traboulsi W, Stalin J, et al. Role of CD146 (MCAM) in physiological and pathological angiogenesis—contribution of new antibodies for therapy. *Biomedicines.* 2020;8(12):1–19.
64. Kang S, Yang YJ, Wu YL, Wang QZ, Li Y, Tian Y, et al. Expression of FLK1 and CD146 at day 7 following reperfused acute myocardial infarction. *Cytotherapy.* 2011;13(3):304–7.
65. Simonavičius J, Mikalauskas A, Brunner-La Rocca HP. Soluble CD146—an underreported novel biomarker of congestion: a comment on a review concerning congestion assessment and evaluation in acute heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26:731–2.

66. Rahimi M, Faridi L, Nikniaz L, Daneshvar S, Naseri A, Taban-Sadeghi M, et al. Effect of Endothelial Adhesion Molecules on Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart Int.* 2022;16:75-84.
67. Misialek JR, Bekwelem W, Chen LY, Loehr LR, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. Association of white blood cell count and differential with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One.* 2015;10(8).
68. Rienstra M, Sun JX, Magnani JW, Sinner MF, Lubitz SA, Sullivan LM, et al. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the framingham heart study). *Am J Cardiol.* 2012;109(4):533–7.
69. Nyrnes A, Njolstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Hansen JB, Skjelbakken T, et al. Inflammatory biomarkers as risk factors for future atrial fibrillation. an eleven year follow-up of 6315 men and women: The Tromsø study. *Gend Med.* 2012;9(6).
70. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(4):438–44.
71. Tuinenburg AE, Brundel BJM, Van Gelder IC, Henning RH, Van Den Berg MP, Driessen C, et al. Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(6):827-35.
72. Solanilla R, Arana E, Frutos M, Sánchez JA, García L, Durán JM, et al. Niveles de nt-probnp tras la ablación de fibrilación auricular en pacientes con función sistólica conservada. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(3):126.
73. Chrysohoou C, Dilaveris P, Antoniou CK, Skiadas I, Konstantinou K, Gatzoulis K, et al. Heart failure study of multipoint pacing effects on ventriculoarterial coupling: Rationale and design of the HUMVEE trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(3).
74. Sasaki T, Larsson H, Tisi D, Claesson-Welsh L, Hohenester E, Timpi R. Endostatin derived from collagens XV and XVIII differ in structural and binding properties, tissue distribution, and antiangiogenic activity. *J Mol Biol.* 2000;301:1179–90.
75. Zatterstrom UK, Felbor U, Fukai N, Olsen BR. Collagen XVIII/ endostatin structure and functional role in angiogenesis. *Cell Struct Funct.* 2000;25:97–101.
76. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell.* 1997;88:277–85.

77. Dixelius J, Cross M, Matsumoto T, Sasaki T, Timpl R, Claesson-Welsh L. Endostatin regulates endothelial cell adhesion and cytoskeletal organization. *Cancer Res.* 2002;62:1944–7.
78. Bloch W, Huggel K, Sasaki T, Grose R, Bugnon P, Addicks K, et al. The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. *FASEB J.* 2000;14:2373–6.
79. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983;34:141-212.

## 12. Anexos

### 12.1 Valores de normalidad de los parámetros analíticos

**Tabla 8:** Valores de normalidad de los parámetros analíticos.

Parámetro analítico	Valor normalidad
Hemoglobina	12-16 g/dL
Plaquetas	150x10 <sup>9</sup> /L – 400x10 <sup>9</sup> /L
IRN	1-1,2
HbA1c	4-6%
GOT	5-32 U/L
GPT	5-41 U/L
GGT	8-78 U/L
FA	36-92 U/L
Bilirrubina	0,3-1,2 mg/dL
Creatinina	0,7-1,3 mg/dL
Urea	20-40 mg/dL
FG	60-100 mL/min/m <sup>2</sup>
Proteínas	6-8 g/dL
Albúmina	3,5-5,5 g/dL
Ácido Úrico	3,5-7,2 mg/dL
CT	150-200 mg/dL
LDL	0-130 mg/dL
TSH	0,5-4,7 µUI/mL
Leucocitos	4,5x10 <sup>9</sup> /L – 11x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	1,8x10 <sup>9</sup> /L – 7,5x10 <sup>9</sup> /L
Monocitos	0,2x10 <sup>9</sup> /L – 0,8x10 <sup>9</sup> /L
Eosinófilos	0,1x10 <sup>9</sup> /L – 0,5x10 <sup>9</sup> /L
Basófilos	0/L – 0,1x10 <sup>9</sup> /L
LDH	60-333 U/L
Ag125	0-46 U/mL

INR: Índice internacional normalizado; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; GOT: glutámico oxalacético transaminasa; GPT: Glutámico pirúvica transaminasa; GGT: Gama-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; FG: Filtrado glomerular; CT: Colesterol total; LDL: colesterol unido a Lipoproteína de Baja Densidad; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; LDH: Lactato deshidrogenasa; Ag125: Antígeno carbohidrato 125.

## 12.2 Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED en los pacientes con FA

**Tabla 9:** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED en los pacientes con FA.

<b>N=53</b>	
<b>Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	
0	13 (24,53%)
1	15 (28,30%)
2	12 (22,64%)
3	9 (16,98%)
4	3 (5,66%)
5-9	1 (1,89%)
Media	1,57 ± 1,29
<b>Escala HAS-BLED</b>	
0	24 (45,28%)
1	14 (26,42%)
2	13 (24,53%)
3-5	2 (3,77%)
Media	0,87± 0,92

### 12.3 Contraste entre las características basales de la muestra por grupos.

**Tabla 10:** Contraste de características basales de la muestra según grupo con o sin FA.

	Total (N=74)	FA (N=53)	No FA (N=21)	P value
<b>Demografía</b>				
Sexo (hombre)	50 (67,57%)	39 (73,58%)	11 (52,38%)	0,078
Edad (Años)	58,47 ± 11,64	61,21 ± 10,53	51,57 ± 11,68	<0,001
<50	16 (21,62%)	6 (11,32%)	10 (47,62%)	<0,001
50-59	19 (25,68%)	13 (24,53%)	6 (28,57%)	0,72
60-69	28 (37,84%)	24 (45,28%)	4 (19,05%)	0,036
>70	11 (14,86%)	10 (18,87%)	1 (4,76%)	0,124
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>				
ERC	5 (6,76%)	5 (9,43%)	0 (0%)	0,145
DM	11 (14,86%)	7 (13,21%)	4 (19,05%)	0,524
HTA	55 (74,32%)	46 (86,79%)	9 (42,86%)	<0,001
DL	35 (47,30%)	25 (47,17%)	10 (47,62%)	0,972
EPOC	5 (6,76%)	5 (9,43%)	0 (0%)	0,15
SAOS	16 (21,62%)	15 (28,30%)	1 (4,76%)	0,026
Tabaquismo	8 (10,81%)	6 (11,32 %)	2 (9,52%)	0,05
AIT/ICTUS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Arteriopatía periférica	1 (1,35%)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,401
Alcoholismo	2 (2,70%)	2 (6,25%)	0 (0%)	0,814
TEP	1 (1,35%)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,402
<b>Tratamientos farmacológicos</b>				
Estatinas	27 (36,49%)	20 (37,74%)	7 (33,33%)	0,723
Betabloqueantes	47 (63,51%)	37 (69,81%)	10 (47,62%)	0,074
Flecainida	27 (36,49%)	27 (50,94%)	0 (0%)	<0,001
Amiodarona	15 (20,27%)	15 (28,30%)	0 (0%)	0,006
IECA/ARAI	37 (50%)	31 (58,49%)	6 (28,57%)	0,02
Antagonistas del Ca <sup>2+</sup>	4 (5,41%)	2 (3,77%)	2 (9,52%)	0,324

Diuréticos	21 (28,38%)	15 (28,30%)	6 (28,57%)	0,981
ISGLT2	7 (9,46%)	3 (5,66%)	4 (19,05%)	0,076
Otros antidiabéticos	9 (12,16%)	5 (5,66%)	4 (19,05%)	0,254
Acenocumarol	1 (1,35%)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,402
ACOD	47 (63,51%)	47 (88,68%)	0 (0%)	51,04
Heparina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Aspirina	1 (1,35%)	0 (0%)	1 (4,76%)	2,558
Otros antiagregantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
AINES	2 (2,70%)	2 (3,77%)	0 (0%)	0,814
Fenofibrato	1 (1,35%)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,401
Propafenona	2 (2,70%)	2 (3,77%)	0 (0%)	0,8144
Digoxina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ranolazina	6 (8,11%)	6 (11,32%)	0 (0%)	2,587
Sotalol	1 (1,35%)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,401
Sacubitril-Valsartán	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Bloqueantes aldosterona	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
GLP-1	3 (4,05%)	3 (5,66%)	0 (0%)	1,238
Insulina	1 (1,35%)	0 (0%)	1 (4,76%)	2,558

ERC: Enfermedad renal crónica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; AIT: Accidente isquémico transitorio; TEP: Tromboembolismo pulmonar IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II; Ca<sup>2+</sup>: Calcio; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AINES: antiinflamatorios no esteroideos, GLP-1: agonistas péptido similar al glucagón-1.


## 12.4 Contraste entre los parámetros analíticos básicos de inflamación por grupos

**Tabla 11:** Contraste entre los parámetros analíticos básicos de inflamación.

Parámetros analíticos inflamatorios básicos	Total (N=74)	FA (N=53)	No FA (N=21)	P value
Leucocitos (L)	6,29 ± 2,02	5,75 ± 2,3	6,40 ± 3,15	0,254
Neutrófilos (L)	3,98 ± 1,65	3,50 ± 2,07	3,6 ± 2,05	0,971
Linfocitos (L)	1,69 ± 0,61	1,45 ± 0,7	1,90 ± 1,1	<0,001
Monocitos (L)	0,49 ± 0,18	0,40 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,916
Eosinófilos (L)	0,13 ± 0,11	0,10 ± 0,0	0,1 ± 0,15	0,292
Basófilos (L)	0,03 ± 0,04	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,001
LDH (U/L)	340,84 ± 60,60	336,24 ± 62,34	352,63 ± 56,06	0,364*
Ag 125 (UI/mL)	19,51 ± 78,21	7,5 ± 5,95	7,50 ± 5,50	0,834
GOT (U/L)	22,81 ± 5,69	22 ± 5	20 ± 5	0,047
GPT (U/L)	22,11 ± 12,68	19 ± 10	18 ± 9	0,382
GGT (U/L)	35 ± 26,32	29 ± 29	23 ± 16	0,301
FA (U/L)	60,78 ± 16,65	58 ± 23	63 ± 15	0,431
FG (mL/min/m <sup>2</sup> )	81,51 ± 13,12	86,69 ± 17,74	95 ± 0,25	<0,001
Albúmina (g/dL)	3,97 ± 0,32	3,93 ± 0,33	4,07 ± 0,27	0,124*
CT (mg/dL)	178,67 ± 35,64	171,73 ± 30,64	198,75 ± 42,12	0,022*

LDH: Lactato deshidrogenasa; Ag125: Antígeno carbohidrato 125; GOT: glutámico oxalacético transaminasa; GPT: Glutámico pirúvica transaminasa; GGT: Gama-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; FG: Filtrado glomerular; CT: Colesterol total; \*: Hallado mediante T de student debido a distribución normal. Resto hallado con mediana ± rango intercuartílico mediante prueba U de Mann-Whitney.

## 12.5 Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia  
Comité Ético de Investigación con medicamentos

---

**APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**  
**- ANEXO 11 -**

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

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

Acuerda respecto a esta documentación:

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

**COMPOSICIÓN DEL CEIm**

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

---

Anexo 11 1 CEIm - CHGUA



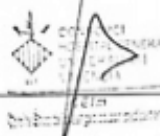
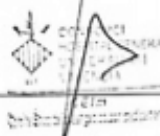
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

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

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 02 de diciembre de 2020

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

# PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR. PERFILES DE LOS BIOMARCADORES ESPECÍFICOS DE DAÑO TISULAR E INFLAMACIÓN.



Autora: Paula Castillo Martínez<sup>1</sup>, Director: Aurelio Quesada Dorador<sup>1,2</sup>.

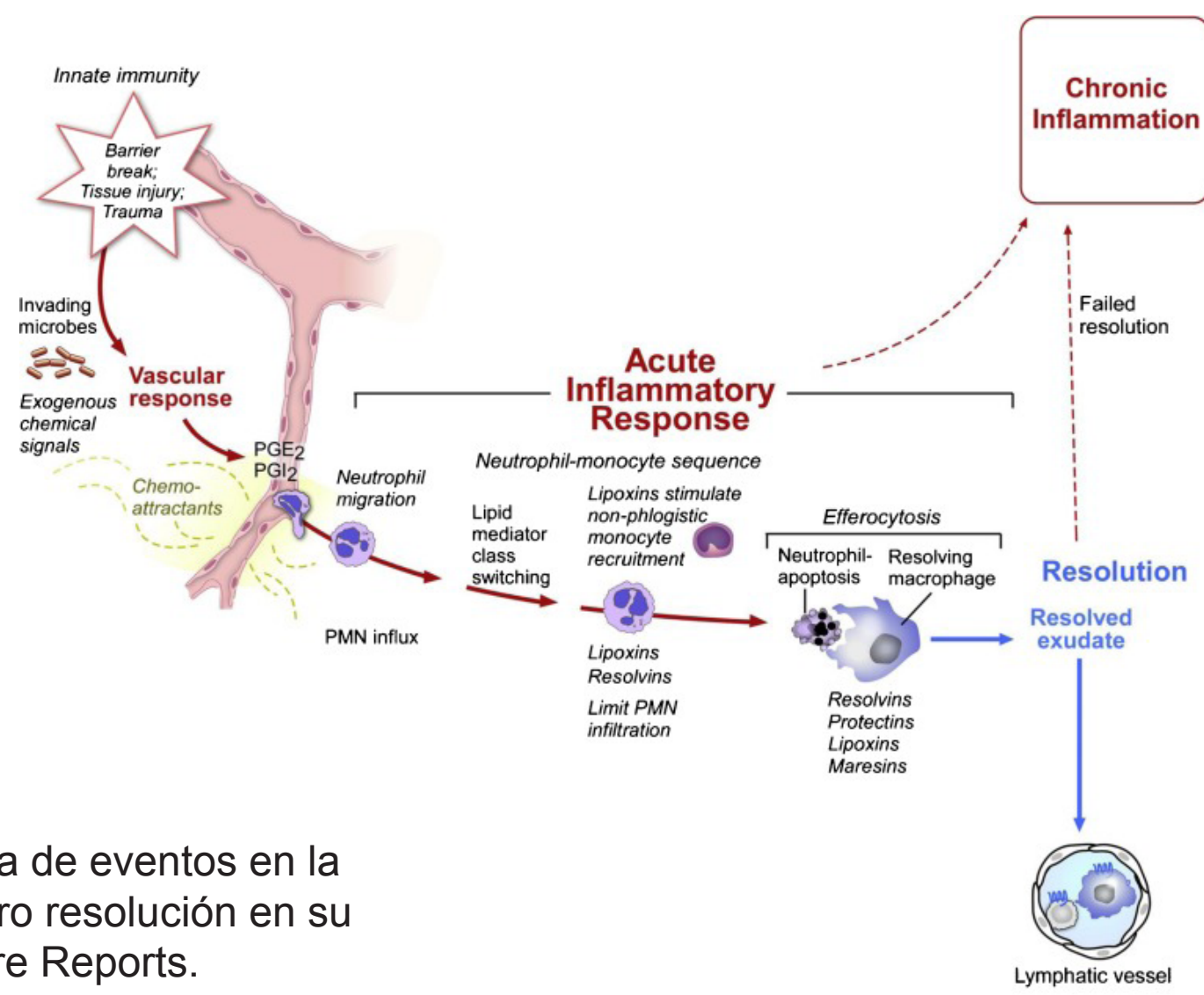
<sup>1</sup>Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir", Valencia, España.  
<sup>2</sup>Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVO

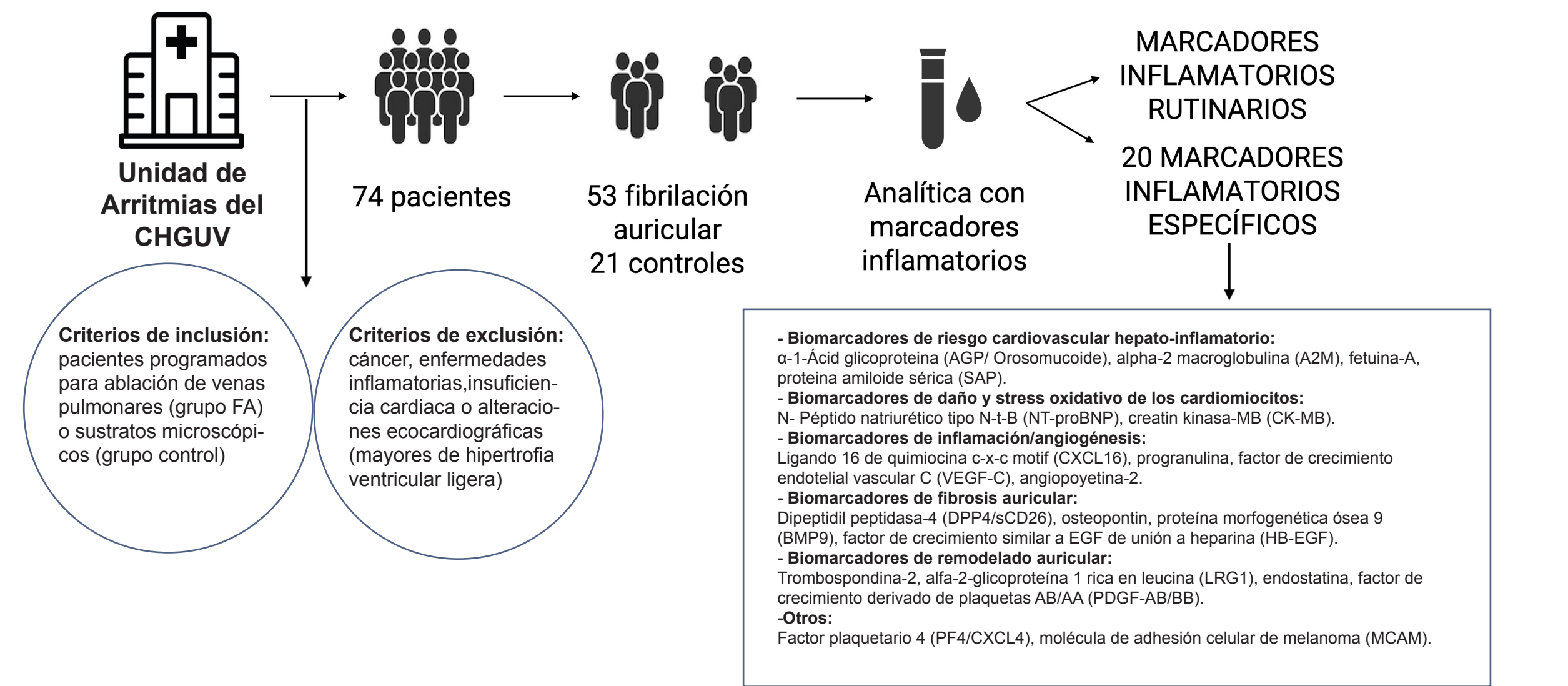
**Hipótesis:** La inflamación parece jugar un papel relevante en los pacientes con fibrilación auricular que puede ser detectado por la elevación de biomarcadores.

**Objetivo:** Estudiar los niveles de marcadores específicos de inflamación y daño celular en pacientes con y sin fibrilación auricular.

**Figura 1:** Representación simplificada de la secuencia de eventos en la respuesta inflamatoria y el papel de los mediadores pro resolución en su terminación. De Suthahar N et al, Current Heart Failure Reports. Current Science Inc.; 2017. p. 235–50.



## MATERIAL Y MÉTODOS

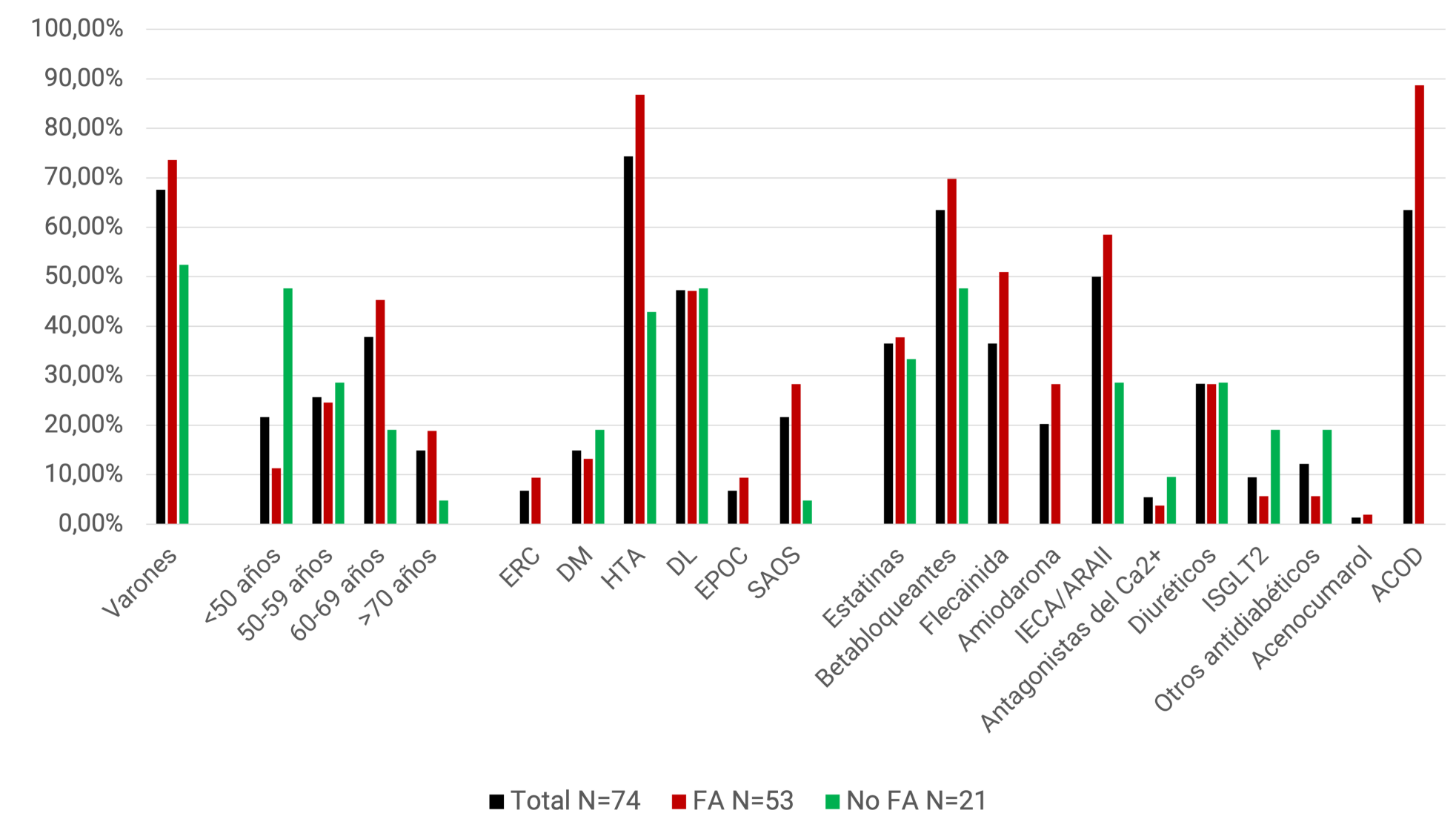


**Figura 2:** Diagrama de flujo en el que queda reflejado la selección de los 2 grupos de estudio y métodos.

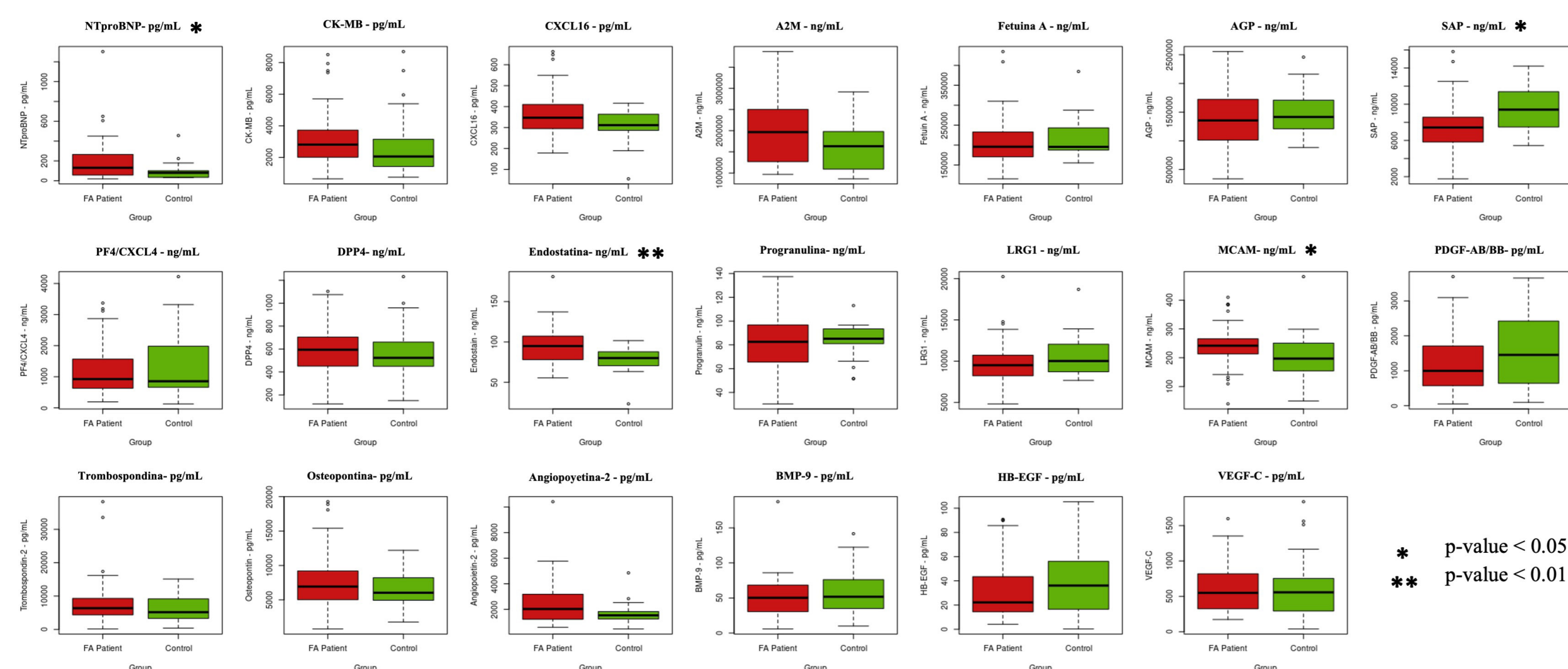
## RESULTADOS

Los parámetros analíticos habituales en la práctica clínica no mostraron diferencias relevantes entre ambos grupos.

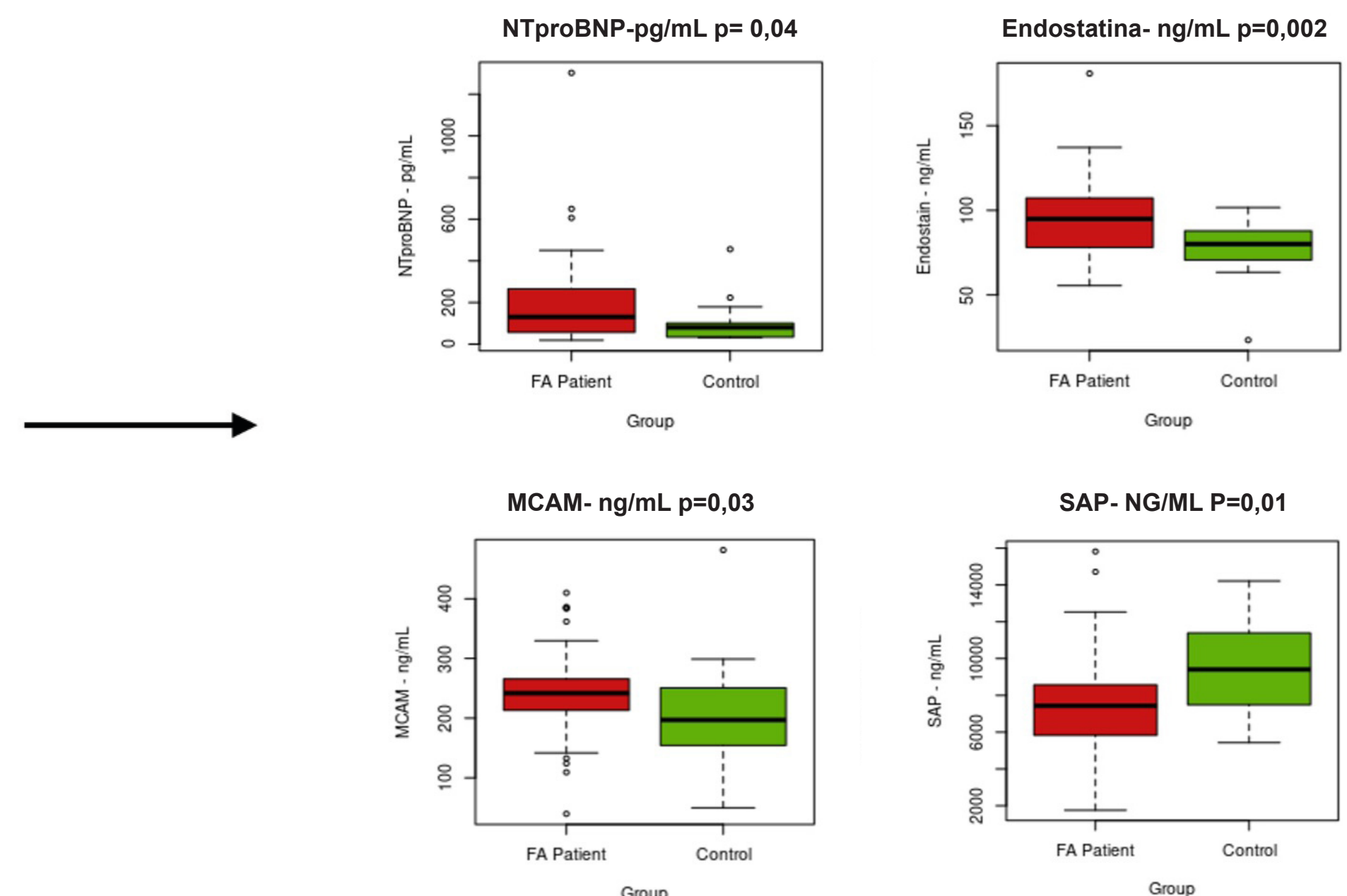
De los 20 parámetros inflamatorios específicos (figura 4), se encontraron diferencias significativas en 4 de ellos (figura 5): Biomarcadores de daño de los cardiomiocitos (NT-proBNP: 130,79 ± 207,99 (FA) vs 80,28 ± 66,49 pg/mL (control); p=0,041), de remodelado auricular (Endostatina: 94,92 ± 28,77 (FA) vs 80,07 ± 17,19 ng/mL (control); p<0,002), de disregulación de la angiogénesis (MCAM: 241,77 ± 51,86 (FA) vs 197,05 ± 96,41 ng/mL (control); p=0,033) y marcadores de riesgo cardiovascular hepato-inflamatorio (SAP: 7426,6 ± 2641,0 (FA) vs 9406,9 ± 3904,1 ng/mL (control); p<0,011).



**Figura 3:** Características basales del total de la muestra y de ambos grupos (fibrilación auricular y controles) por separado.



**Figura 4:** Comparación de los biomarcadores inflamatorios específicos en grupo control (verde) frente FA (rojo).



**Figura 5:** Detalle de los biomarcadores en los que se encontraron diferencias significativas entre grupo con FA y grupo control con p<0,05.

## CONCLUSIONES

1. En los pacientes con fibrilación auricular, los parámetros inflamatorios clásicos no permiten detectar ningún grado de inflamación.
2. Hemos detectado una elevación de varios parámetros analíticos específicos de inflamación en los pacientes con FA respecto a los controles, apoyando la presencia de una activación de la inflamación en estos pacientes.
3. Hemos detectado elevaciones significativas en biomarcadores de daño de los cardiomiocitos y de stress oxidativo (NT-proBNP), de remodelado auricular (Endostatina), y de disregulación de la angiogénesis (MCAM). Sin embargo, los resultados fueron contradictorios en los biomarcadores de riesgo cardiovascular hepato-inflamatorio, con una tendencia a la elevación de la A2M en los pacientes con FA, pero con niveles de SAP significativamente mayores en el grupo control.

4. Existen diferencias en las mediciones de las variables analíticas no inflamatorias, que parecen ser más bien un atributo secundario de la selección de la muestra.
5. Nuestros resultados confirman la influencia relevante de la inflamación en la FA. Debido al elevado número de factores implicados en el proceso inflamatorio y la variabilidad con la que pueden activarse, son imprescindibles futuras investigaciones que definan mejor esta fisiopatología y la mejor forma en que el empleo de biomarcadores inflamatorios específicos puede ayudar a orientar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes.