

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**  
**“San Vicente Mártir”**



**ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES ENTRE LA  
FIBRILACIÓN AURICULAR DE RECIENTE COMIENZO Y  
LA APARICIÓN DE CÁNCER**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO  
DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**/ Autor:**

**D. CARLOS RODRÍGUEZ PELLICER**

**/ Director:**

**DR. D. AURELIO QUESADA DORADOR**

**/ Co-Director:**

**DR. D. FRANCISCO JAVIER QUESADA OCETE**

**Valencia, a 11 de Mayo de 2021**



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**Agradecimientos:**

Al Dr. Aurelio Quesada Dorador, por confiar en mí y darme la oportunidad de hacer un trabajo del que estar orgulloso; por enseñarme la importancia de la investigación en nuestra profesión.

Al Dr. Javier Quesada Ocete, por su tiempo y ayuda desinteresada más allá de la docencia y la cardiología.

Al Dr. Alejandro Herreros Pomares por su disposición y orientación en el ámbito estadístico.

A mis compañeros Aranzazu Caro Ortega y Luis Ángel Urgoiti González, por el apoyo incondicional durante la realización de este trabajo.

A mi familia, motivo de mi orgullo y motor de mi esfuerzo. Esto es para vosotros.



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

## Índice

<b>I. ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>II. RESUMEN Y ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>III. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
3.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
3.2. FISIOPATOLOGÍA.....	7
3.3. FACTORES DE RIESGO.....	9
3.4. CLASIFICACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	11
3.5. DEBUT CLÍNICO.....	11
3.6. COMPLICACIONES.....	12
3.7. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO.....	13
3.8. DIAGNÓSTICO.....	13
3.9. TRATAMIENTO.....	14
3.9.1. Prevención de la tromboembolia.....	14
3.9.2. Tratamiento de la frecuencia cardíaca.....	16
3.9.3. Control agudo del ritmo cardíaco.....	17
3.9.3.1. Cardioversión farmacológica.....	17
3.9.3.2. Cardioversión eléctrica.....	17
3.9.3.3. Prevención de complicaciones tromboembólicas en la cardioversión.....	18
3.9.4. Control largo plazo ritmo cardíaco.....	18
3.9.5. Ablación con catéter .....	19
3.10. INFLAMACIÓN Y FIBRILACIÓN AURICULAR.....	19
3.10.1. Inflamación sistémica y FA.....	22
3.10.2. Inflamación local y FA.....	23
3.10.3. Estudio de biomarcadores de inflamación y FA.....	24
3.10.4. Enfermedades reumatológicas autoinmunes y FA.....	25
3.10.5. Enfermedad inflamatoria intestinal y FA.....	26
3.10.6. Tratamiento antiinflamatorio y FA.....	27
3.11. CÁNCER Y FA.....	28

<b>IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
4.1. HIPÓTESIS.....	30
4.2. OBJETIVO.....	30
4.3. OBJETIVO PRIMARIO.....	30
4.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	30
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	31
5.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	31
5.3. PERIODO DE ESTUDIO.....	32
5.4. GRUPOS ESTUDIADOS.....	32
5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	32
5.5.1. Criterios de inclusión.....	32
5.5.2. Criterios de exclusión.....	33
5.6. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA SELECCIÓN MUESTRAL Y GRUPOS DE ESTUDIO.....	34
5.7. VARIABLES RECOGIDAS.....	35
5.7.1. Variables demográficas.....	35
5.7.2. Variables clínicas.....	35
5.7.3. Variables analíticas de episodio índice.....	36
5.7.4. Variables del episodio índice.....	37
5.8. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	38
5.8.1. Escalas pronósticas.....	41
5.9. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	41
5.10. APROBACIÓN DEL ESTUDIO.....	42
5.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	42
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	43
6.1.1. Presencia de cáncer en la muestra.....	45
6.1.2. Presencia de cáncer en la muestra durante los dos años posteriores al debut de la FA.....	45
6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SIN CÁNCER Y CON CÁNCER.....	49

6.3. COMPARACIÓN ENTRE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA EN URGENCIAS DE LOS PACIENTES SIN CÁNCER Y CON CÁNCER.....	52
6.4. COMPARACIÓN ENTRE LA ASISTENCIA DADA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS A LOS PACIENTES SIN CÁNCER Y CON CÁNCER.....	54
6.5. COMPARACIÓN ENTRE LA ASISTENCIA MÉDICA DADA DURANTE EL INGRESO Y AL ALTA A LOS PACIENTES SIN CÁNCER Y CON CÁNCER.....	55
6.6. COMPARACIÓN ENTRE LA NECESIDAD DE CARDIOVERSIÓN POSTERIOR POR PARTE DE LOS PACIENTES SIN CÁNCER Y CON CÁNCER.....	56
6.7. COMPARACIÓN ENTRE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES MÉDICAS DESPUÉS DEL EPISODIO ÍNDEX ENTRE LOS PACIENTES SIN CÁNCER Y CON CÁNCER.....	57
6.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	58
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>60</b>
7.1. INCIDENCIA DE CÁNCER EN LOS PACIENTES CON PRIMER DIAGNÓSTICO DE FA.....	60
7.2. TIPOS DE CÁNCER DESARROLLADOS POR LOS PACIENTES CON PRIMER DIAGNÓSTICO DE FA .....	66
7.3. VARIABLES CLÍNICAS ESPECÍFICAS EN LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON RIESGO DE DESARROLLO DE CÁNCER.....	68
7.4. PARÁMETROS ANALÍTICOS ESPECÍFICOS EN LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON RIESGO DE DESARROLLO DE CÁNCER.....	70
7.5. DIFERENCIAS EN OTROS EVENTOS SUCEDIDOS DURANTE EL SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER Y SIN CÁNCER. ....	72
7.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	73
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>74</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>75</b>
<b>X. ANEXOS.....</b>	<b>82</b>
10.1. VARIABLES ADICIONALES RECOGIDAS. ....	82
10.2. TABLAS ADICIONALES.....	83
10.3. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	84



## 1. Abreviaturas

- ACOD: Anticoagulante Oral Acción Directa
- ACV: Accidente Cerebrovascular
- AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo
- AR: Artritis Reumatoide
- AVK: Antagonista Vitamina K
- BRA: Bloqueador de los Receptores de Angiotensina
- CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
- CVE: Cardioversión Eléctrica
- CVF: Cardioversión farmacológica
- DM: Diabetes Mellitus
- ECG: Electrocardiograma
- EHRA: European Heart Rythm Association
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
- FA: Fibrilación auricular
- Hb: Hemoglobina
- HTA: Hipertensión arterial
- IA: Incidencia Acumulada
- IAM: Infarto Agudo de Miocardio
- ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
- IL: Interleucina
- INR: International Normalised Ratio (cociente internacional normalizado)
- IRC: Insuficiencia Renal Crónica
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- Lpm: Latidos por minuto
- MPO: Mieloperoxidasa
- NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducido
- PCR: Proteína C Reactiva
- PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas
- RAA: Renina-Angiotensina-Aldosterona
- ROS: Especies Reactantes de Oxígeno
- SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño
- SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- TAS: Tensión Arterial Sistólica
- TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

## 2. Resumen

**Hipótesis y Objetivos:** Nuestro estudio plantea la hipótesis de que los pacientes que debutan con fibrilación auricular (FA) tienen mayor riesgo oncológico. Por ello, estudiamos la incidencia de cáncer durante los 2 años posteriores al primer episodio de FA e investigamos las diferencias clínicas y analíticas entre los pacientes que desarrollaron neoplasias malignas y los que no lo hicieron.

**Material y métodos:** Se recogieron los datos clínicos y analíticos de 712 pacientes que acudieron al servicio de urgencias del hospital CHGUV (Consortio Hospital General Universitario de Valencia) por primer episodio de FA diagnosticado electrográficamente y sin antecedentes de cáncer. El seguimiento mínimo fue de 2 años.

**Resultados:** De los 712 pacientes, 35 (4,91%) fueron diagnosticado de alguna neoplasia maligna durante los 2 años posteriores al debut de la FA, con una incidencia anual de 2,45 casos cada 100 personas/año. Los cánceres más frecuentes fueron las neoplasias no sólidas (34,28%). El grupo de cáncer presentó básicamente más edad ( $76,68 \pm 12,75$  años frente a  $74,16 \pm 12,71$ ;  $p < 0,05$ ) y su debut como FA se asoció a menos síntomas típicos (palpitaciones) (33,38% frente a 14,28%,  $p < 0,05$ ). La tasa de mortalidad fue mayor en el grupo que desarrolló cáncer (54,28% frente a 36,02%,  $p < 0,05$ ), pero sin diferencias significativas en el resto de eventos estudiados.

**Conclusiones:** Existe una elevada incidencia de cáncer en los pacientes con un primer episodio de FA respecto a la población general. No hemos observado ninguna variable clínica o analítica relevante que nos permita detectar el paciente con riesgo oncológico. Son necesarios estudios sobre la relación de estas dos patologías.

**Palabras Clave:** Fibrilación atrial, neoplasia, epidemiología.

**Hypothesis and Objectives:** In our study we hypothesized that patients who debut with AF have a higher cancer risk. Therefore, we studied the incidence of cancer during the 2 years after the first episode of AF, in addition to investigating the clinical and laboratory differences between patients who develop malignant neoplasms and those who do not.

**Material and method:** Clinical and analytical data were collected from 712 patients who came to the emergency service of the CHUGV hospital for a first episode of AF diagnosed electrographically and without a history of cancer. The minimum follow-up was 2 years.

**Results:** Of the 712 patients, 35 (4.91%) were diagnosed with a malignant neoplasm during the 2 years after the onset of AF, with an annual incidence of 2.45 cases per 100 people / year. The most frequent cancers were non-solid neoplasms (34.28%). The cancer group was older at baseline ( $76.68 \pm 12.75$  years vs  $74.16 \pm 12.71$ ;  $p < 0.05$ ) and its debut as AF was associated with fewer typical symptoms (palpitations) (33, 38% vs 14.28%,  $p < 0.05$ ). The mortality rate was higher as expected in the group that developed cancer (54.28% vs 36.02%,  $p < 0.05$ ), but without significant differences in the rest of the events studied.

**Conclusions:** There is a high incidence of cancer in patients with a first episode of AF compared to the general population. We have not observed any relevant clinical or analytical variable that allows us to detect the patient with cancer risk. Studies are needed on the relationship of these two pathologies.

**Keywords:** Atrial fibrillation, neoplasms, epidemiology.

### 3. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una patología cardíaca clasificada dentro de las taquiarritmias supraventriculares. Ésta se produce por la alteración del ritmo sinusal, desencadenando una inadecuada, desorganizada y excesivamente rápida activación y contracción de la aurícula y una irregular excitación ventricular, impidiendo de este modo el normal funcionamiento del corazón y causando como consecuencia el compromiso hemodinámico.

#### 3.1. Epidemiología

La FA es reconocida como la arritmia cardíaca más común del mundo presentando una prevalencia global de 43.6 millones de personas afectadas por esta patología<sup>1</sup>, a las cuales se añaden 5 millones de personas más anualmente.<sup>2</sup> Por ello, se estima que afectará a un total de 18 millones de personas en Europa en el año 2060, proponiéndose como una carga significativa para los sistemas sanitarios tanto por la morbilidad que asocia esta arritmia como por los gastos hospitalarios que supone.<sup>3</sup>

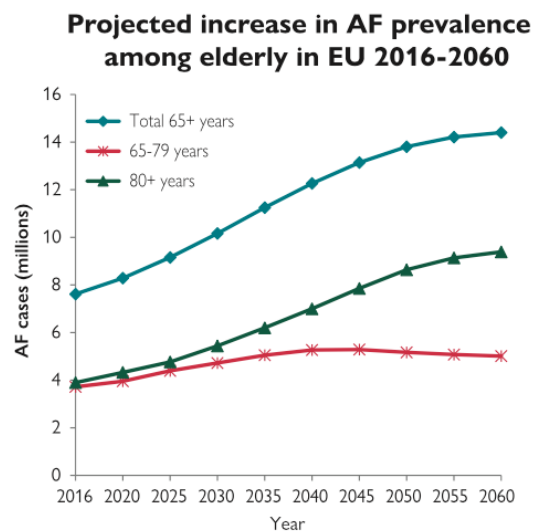


Figura 1: Estimación del aumento de la prevalencia de FA en la población europea mayor de 65 años entre los años 2016-2020<sup>1</sup>.

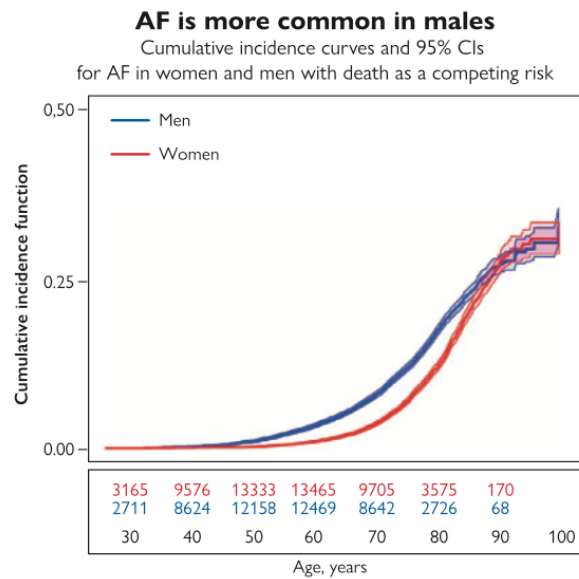
Esta patología se presenta de forma diferente dependiendo del territorio en el que se estudie. En Australia, Europa y EE. UU la prevalencia estimada actual de FA es de aproximadamente

1% a 4%. Por otro lado, en territorios como Asia presentan una prevalencia más baja (0.49% -1.9%). Además, en Europa occidental, Australia y América del Norte, el 70% de las personas con FA tienen una edad > 65 años, mientras que la edad promedio de los pacientes con FA en otras regiones geográficas es a menudo más baja.<sup>6</sup>

En España, el estudio OFRECE propuso que la prevalencia de fibrilación auricular en la población general española mayor de 40 años era del 4,4%.<sup>5</sup> Por lo tanto, extrapolando estos datos a la actual demografía española se estima que el número de personas que padecen esta patología podría ser mayor de 1 millón de pacientes, de los cuales más de 100.000 estarían sin diagnosticar. Además, se postuló que el tipo de FA más prevalente en España es la permanente (66%), seguida de la paroxística (23%) y de la persistente (11%). En cuanto a la distribución por sexos, se observó que la prevalencia permanecía similar hasta los 80 años<sup>4</sup> (aunque bien es cierto que estudios a nivel global recientes han propuesto una mayor prevalencia en los hombres).<sup>1</sup> A partir de esta edad, la prevalencia era mayor en las mujeres.<sup>4</sup>

También se planteó la relación entre el incremento de la prevalencia de FA conforme aumenta la edad del paciente, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en los estudios realizados en otros países. Los datos de este estudio sugirieron que a partir de los 60 años la prevalencia de FA se duplica con cada década de vida.<sup>4</sup> Con todo ello, se espera un aumento de la prevalencia global de FA de 2,3 veces, debido a la longevidad prolongada en la población general y la intensificación de la búsqueda de FA no diagnosticada.<sup>1</sup>

En cuanto a la incidencia, estudios realizados en 1990 a nivel global sugirieron que las tasas generales de incidencia de la población mundial eran de 60.7 casos nuevos cada 100.000 personas en hombres y 43.8 en mujeres. En 2010 se realizaron nuevamente estudios con los mismos objetivos que los de 1990. En este nuevo estudio observaron una tasa de incidencia de FA en hombres de 77,5 y de 59.5 en mujeres cada 100.000 habitantes.<sup>7</sup> Por lo tanto, además de exponer que la incidencia y prevalencia en hombres de FA es significativamente mayor que en las mujeres, se manifestó una tendencia al alza de las tasas de incidencia general de la enfermedad a nivel mundial.<sup>1</sup> Por último, cabe destacar la reciente revisión de la estimación de riesgo de FA de por vida la cual ha aumentado de 1 de cada 4 a 1 de cada 3 individuos de ascendencia europea con un índice de edad de 55 años.<sup>1</sup>



**Figura 2:** Curvas de incidencia acumulada de FA comparativa entre hombres y mujeres desde los 30 hasta los 90 años<sup>1</sup>.

### 3.2. Fisiopatología

A pesar de que la patogénesis de la FA no se comprende en su totalidad y se considera multifactorial, los estudios sobre la génesis de la FA han propuesto que dicha arritmia puede aparecer como consecuencia de un remodelado estructural y de alteraciones electrofisiológicas del tejido auricular, pudiendo originar de este modo que el impulso eléctrico del nodo sinusal se produzca y transmita de manera anormal, ectópica y descoordinada. Por lo tanto, para que esta arritmia tenga lugar de forma sostenida o persistente, es necesario tanto un desencadenante arritmogénico o disparador que inicie la FA, como la formación de un sustrato auricular adecuado para su desarrollo y mantenimiento.<sup>9</sup>

Actualmente la hipótesis más respaldada sobre la génesis de esta arritmia defiende que el inicio de la FA paroxística tiene lugar debido al disparo ectópico focal que surge de los cardiomiocitos que se encuentran en las venas pulmonares. Estos cardiomiocitos presentan unas características estructurales y eléctricas que los predisponen a presentar una actividad ectópica y a promover las reentradas. Una de estas características sería el manejo anormal del calcio  $Ca^{2+}$ , provocado por la hiperfosforilación de proteínas y enzimas claves en la

regulación de este ion y del potasio  $K^+$ .<sup>10</sup> Estas particularidades electrofisiológicas podrían ser las causantes de la despolarización espontánea debido a la menor duración del potencial de acción, así como de la presencia de potenciales de membrana en reposo más bajos de los cardiomiocitos.<sup>12</sup>

Por otra parte, la FA también puede desencadenarse debido a múltiples factores que pueden interferir en la conducción eléctrica normal del corazón, como la hipomagnesemia, la hipocalcemia, la hipovolemia y la alteración de la actividad simpática y parasimpática.<sup>9</sup>

Referente al sistema nervioso autónomo, se ha postulado que está estrechamente relacionado tanto con la iniciación como con la persistencia de la FA ya que las aurículas se encuentran inervadas tanto por componentes simpáticos como parasimpáticos. El aumento de la inervación simpática auricular estaría vinculado con tasas rápidas de FA y con el mantenimiento de la actividad fibrilatoria, mientras que el aumento del tono parasimpático se asocia con el inicio de la fibrilación auricular, debido a una mayor sensibilidad de los cardiomiocitos de las aurículas a la estimulación colinérgica y a una mayor capacidad de respuesta de los barorreceptores.<sup>8,11</sup>

En cuanto al desarrollo de un sustrato auricular arritmogénico, toma gran importancia la fibrosis auricular. Ésta se encuentra ligada con diferentes factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de FA, como la insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, obesidad e hipertensión. Estos factores son los responsables de activar múltiples vías de inflamación y estrés oxidativo, así como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, favoreciendo el engrosamiento fibrótico de la aurícula. Por otra parte, la propia FA en sí misma también podría estar implicada en promover la fibrosis de la auricular.<sup>8,9</sup> De una manera similar, se ha propuesto que la infiltración grasa pueda separar los miocitos y provocar anomalías en la conducción eléctrica del corazón y por ende tener una capacidad profibrilatoria.<sup>8</sup>

Finalmente, el mantenimiento de esta arritmia a lo largo del tiempo provoca un remodelado de la arquitectura auricular que se hace evidente a través de la dilatación y fibrosis de la aurícula. Este hecho da como resultado un acortamiento progresivo del periodo refractario y

una duración mayor de la actividad irregular, lo que conduce a una FA de tipo persistente.

11

### 3.3. Factores de riesgo

El significativo crecimiento de la prevalencia de la FA a lo largo de estas últimas décadas podría ser explicado en parte por el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo que la predisponen. Por ello, podría jugar un papel importante tanto la identificación como la prevención de la aparición de estos factores en la reducción de la aparición de esta patología en la población.

Entre estos factores de riesgo encontramos la **obesidad**. La relación con la FA se le ha atribuido debido a que esta enfermedad favorece el agrandamiento de la aurícula y el aumento de la masa ventricular izquierda, traduciéndose estos hechos en una disfunción diastólica. Además, la presencia de grasa pericárdica se ha asociado con una mayor prevalencia, gravedad y recurrencia de la arritmia.<sup>10</sup>

Por otro lado, la **hipertensión arterial (HTA)** se encuentra con una gran frecuencia en los pacientes con FA, estando presente en el 50-90% de los pacientes.<sup>3</sup> Este factor de riesgo está relacionado con la remodelación auricular por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la cual se asocia a una conducción auricular más lenta y más heterogénea y a un aumento de la actividad de los cardiomiocitos presentes en las venas pulmonares.<sup>10</sup> Cabe destacar que algunos estudios incluyen también la presión normal-alta como un factor de riesgo para la FA.<sup>13</sup>

Otra condición que predispone de manera directa e indirecta a padecer FA es el **tabaquismo**. No solamente aumenta el riesgo de padecer FA, sino que además incrementa el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos provocados por la misma arritmia. Metaanálisis actuales han expresado que la relación entre fumar y el aumento del riesgo de padecer FA es dosis dependiente. Sin embargo, esta asociación es menor para los exfumadores que para los fumadores.<sup>3</sup>

Continuando con los factores de riesgo, se han incluido también el consumo excesivo de **alcohol** y la **diabetes mellitus (DM)**. El primero se ha sugerido que a largo plazo puede afectar a la estructura y el tamaño auricular como una cardiotoxina, además de tener efectos proarrítmicos directos.<sup>13</sup> En cuanto a la DM, se ha observado en recientes metaanálisis su capacidad para aumentar el riesgo de FA en un 28%. No obstante, su mecanismo de asociación con la arritmia sigue en estudio.<sup>3</sup>

Es destacable también mencionar los estudios realizados para asociar diferentes **rasgos genéticos** con la predisposición a padecer FA, especialmente la de inicio pronto. Las variantes genéticas más destacables se encuentran próximas al gen del factor de transcripción 2 homeodominio (Pitx2) en el cromosoma 4q25. Dicha variante podría modificar el riesgo de FA hasta 7 veces.<sup>14</sup> Para respaldar la implicación de la genética en esta arritmia, también se ha postulado que los pacientes con antecedentes familiares de FA están asociados con un riesgo 40% mayor de padecer esta arritmia, siempre y cuando los familiares sean de primer grado.<sup>10</sup>

Para concluir, otros factores también relacionados con la FA serían la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la patología valvular, la apnea obstructiva del sueño (SAOS), la dislipemia, la insuficiencia renal crónica (IRC), el ejercicio físico extremo, la presencia de enfermedades inflamatorias crónicas y la pertenencia al sexo masculino.<sup>1, 13</sup>

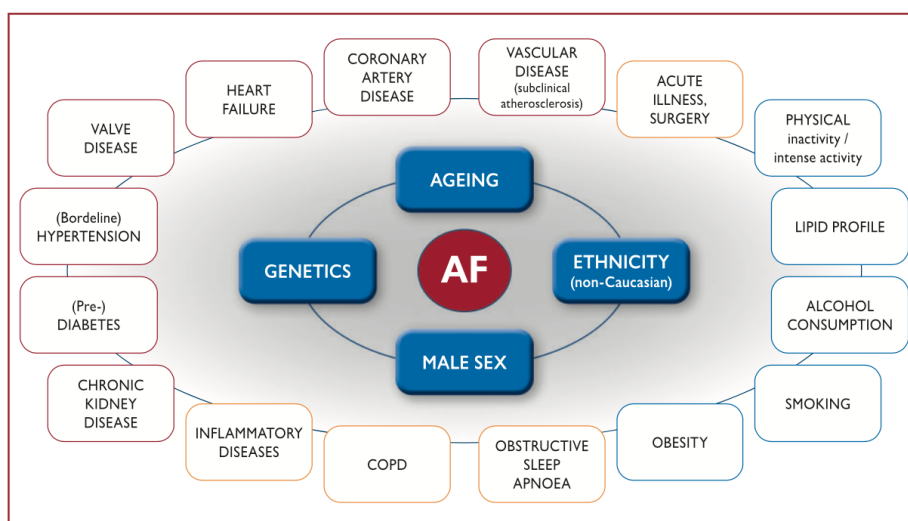


Figura 3: Factores de riesgo relacionados con la génesis, perpetuación y pronóstico de la FA <sup>1</sup>.

### 3.4. Clasificación de la Fibrilación auricular

Una de las formas de clasificar los diferentes tipos de FA para facilitar su manejo clínico consiste en categorizarlas según su duración, su forma de presentación y su terminación espontánea. Siguiendo estos criterios podemos distinguir 5 tipos de arritmia:

1. **FA de primer diagnóstico:** Aquella que independientemente de su duración o de la presencia o severidad de los síntomas, es evidenciada por primera vez en un paciente.
2. **FA paroxística:** Aquella que cesa espontáneamente o con intervención dentro de los 7 días posteriores al inicio de la arritmia.
3. **FA persistente:** Aquella que se prolonga más allá de 7 días, incluyendo aquellos episodios que se terminan mediante cardioversión (farmacológica o eléctrica)
4. **FA persistente de larga duración:** Aquella que tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardíaco se prolonga más de 12 meses.
5. **Fa permanente:** Aquella en la cual tanto el médico como el paciente optan por no intentar un control del ritmo. Pese a ello, en el caso de que se apliquen medidas para el control del ritmo ésta se reclasificaría como FA persistente de larga duración.<sup>1</sup>

Otra forma de clasificar esta arritmia consiste en categorizar la FA en 8 tipos clínicos en función del mecanismo desencadenante: FA secundaria a enfermedad cardíaca estructural, FA focal, FA poligénica, FA monogénica, FA postoperatoria, FA en pacientes con estenosis mitral y válvulas cardíacas protésicas y FA en atletas. No obstante, esta clasificación carece de suficiente evidencia científica para apoyar su uso en la práctica clínica.<sup>14</sup>

### 3.5. Debut clínico

La presentación clínica de la FA difiere en gran medida dependiendo del paciente. Entre los síntomas clásicos de esta arritmia encontramos palpitaciones, disnea, mareos, dolor en el pecho<sup>12</sup> y deterioro hemodinámico por bajo gasto cardíaco. Asimismo, la sintomatología podrá variar dependiendo de la patología cardíaca subyacente y las comorbilidades que presente cada paciente.

En cambio, un tercio de los pacientes que sufren esta arritmia padecen episodios asintomáticos, lo que se denomina FA silente. Por ello, mientras que los pacientes sintomáticos son diagnosticados en atención primaria mediante la relación de la clínica y los resultados del ECG, los pacientes que padecen FA silente suelen ser diagnosticados debido a complicaciones más graves, como la ICC o el accidente cerebrovascular (ACV) o bien de forma casual.<sup>2</sup>

Para cuantificar el impacto de los síntomas durante los episodios de FA y valorar la percepción de los pacientes sobre su estado de salud, la European Heart Rythm Association (EHRA) elaboró una escala para poder medir de alguna manera la gravedad de la clínica. Sobre ésta se ha propuesto una modificación en la puntuación, surgiendo la escala mEHRA, la cual proporciona una mejor discriminación entre los pacientes con síntomas leves a moderados.<sup>15</sup>

### **3.6. Complicaciones**

Estudios realizados por la Framingham Heart Study pusieron de manifiesto la relación existente entre la FA y una mayor mortalidad. En dichos estudios se sugirió que padecer esta arritmia aumenta el riesgo de muerte en hombres y mujeres en 1.5 y 1.9 veces respectivamente.<sup>12</sup> Este aumento de la mortalidad es debido en parte a que el hecho de padecer esta arritmia lleva consigo un incremento del riesgo de sufrir otras patologías como demencia, ICC, muerte súbita cardíaca, infarto de miocardio y ACV.<sup>10</sup>

El mecanismo por el cual se desarrollan estas patologías podría explicarse por la suma de la disfunción contráctil y el éstasis sanguíneo propiciados por la misma FA, incrementando así el riesgo de tromboembolismos. Paralelamente, los factores de riesgo vascular sistémicos, el envejecimiento y la inflamación acompañante de la arritmia favorecen la arterioesclerosis de los grandes vasos, así como la oclusión de los pequeños vasos cerebrales.<sup>16</sup>

### 3.7 Estratificación de riesgo tromboembólico

El riesgo de padecer un accidente tromboembólico es heterogéneo entre los pacientes que padecen FA. Para determinar el riesgo de cada paciente e identificar a aquellos que se pueden beneficiar de la terapia anticoagulante se propone la escala CHA2DS2-VASc.

En esta escala se contempla los principales factores que pueden influir en la presentación de un accidente tromboembólico, como son la IC, la HTA, la edad mayor de 75 años, la DM, el ictus, la enfermedad vascular, la edad 65-75 años y el sexo femenino.<sup>1, 14, 22</sup>

Relacionado con el riesgo tromboembólico y sobretodo ligado al tratamiento anticoagulante, es importante tener en cuenta el riesgo de sangrado del paciente. Este riesgo puede ser valorado a través de la escala HAS-BLED, la cual tiene en consideración factores como presentar TAS>160, manifestar análisis alterados, haber padecido un ictus, tener antecedentes de sangrado, ser mayor de 65 años, tener pautados fármacos antiplaquetarios, AINEs o ingerir alcohol y expresar un INR lábil.<sup>1, 14, 22</sup>

### 3.8. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la FA el patrón oro es la electrocardiografía (ECG) estándar de 12 derivaciones o un trazado de una sola derivación<sup>1</sup>. El patrón típico de la arritmia muestra unos intervalos irregulares RR y ondas P sin distinción<sup>14</sup> sustituidas por ondas de baja amplitud y formas variables denominadas Ondas f. La frecuencia se presenta de forma rápida e irregular con complejos QRS estrechos, siempre y cuando no presente otra anomalía de conducción.<sup>17</sup> Por consenso se considera diagnóstico si el episodio dura al menos 30 segundos.<sup>1,14</sup>

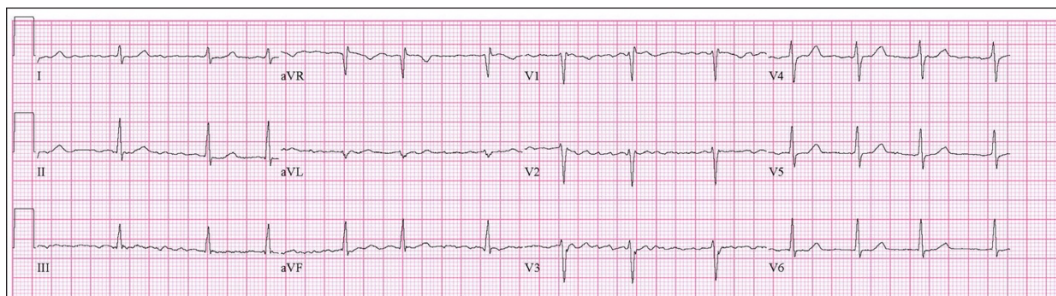


Figura 3: Registro electrocardiográfico de 12 derivaciones de ritmo característico de fibrilación auricular.<sup>17</sup>

La mayor dificultad que encontramos a la hora de diagnosticar esta arritmia es la necesidad de que en el momento de realizar el ECG, el paciente debe estar sufriendo un episodio de FA. Es por esto por lo que este método diagnóstico puede no identificar FA de tipo paroxística y subclínica, necesitando para ello monitorizaciones electrocardiográficas de larga duración como el Holter <sup>4</sup>, registros ECG repetidos o la utilización de dispositivos electrónicos como los smartwatches <sup>18</sup>. Por esta razón, un resultado normal del ECG aislado no descarta de manera absoluta la presencia de FA en un paciente <sup>17</sup>.

Por último, será indispensable una buena anamnesis y exploración física del paciente centradas en la identificación de los principales factores de riesgo como la ingesta de alcohol o drogas, la medida de la frecuencia y presión arterial, así como la búsqueda de evidencias de ICC. Además, también es recomendable la realización de un análisis de sangre que incluya función renal, hepática y tiroidea y la realización de una ecocardiografía transtorácica.<sup>17</sup>

### **3.9. Tratamiento**

Una vez diagnosticada la FA, es importante realizar un abordaje integral y estructurado del paciente con el objetivo de enfocar el tratamiento hacia los puntos clave que secundan la arritmia. Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento es necesario examinar la estabilidad hemodinámica del paciente, observar los síntomas que presenta, estudiar la presencia de factores de riesgo, así como patologías cardíacas subyacentes, analizar el riesgo de ACV y la necesidad de anticoagulación y por último, valorar la necesidad de control del ritmo cardíaco.<sup>1, 14</sup>

#### **3.9.1. Prevención de la tromboembolia**

Como se ha comentado anteriormente, los pacientes que padecen FA tienen un riesgo aumentado de padecer accidentes tromboembólicos. Es por ello por lo que, a excepción de los pacientes que presenten un riesgo muy bajo de ACV, la gran mayoría se van a beneficiar de un tratamiento anticoagulante.<sup>19</sup>

Es importante individualizar el tratamiento en cada paciente y elegirlo teniendo en consideración el riesgo tanto de ACV como de sangrado. Además, este siempre tendrá que ser consensuado conforme a las preferencias del paciente.<sup>20</sup>

Por norma general, los pacientes que no cumplen ninguno de los factores de riesgo de accidente tromboembólico o el único factor de riesgo que presentar es el sexo femenino no necesitarían tratamiento antitrombótico. Por el contrario, aquellos hombres con un  $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$  y  $\geq 2$  en mujeres, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes. Por encima de estos valores ya sería recomendable el uso de estos fármacos.<sup>14, 20.</sup>

Las opciones terapéuticas que se disponen incluyen los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como pueden ser el dabigatrán, el rivaroxabán, el endoxabán y el apixabán.<sup>20</sup> Los AVK han demostrado reducir la mortalidad en un 25% y en un 66% el riesgo de ACV en comparación con la antiagregación y la ausencia de tratamiento.<sup>19</sup> No obstante, los ACOD parecen tener mayor efecto sobre la reducción del riesgo del ictus, presencia de hemorragia intracraneal y mortalidad.

La decisión entre un tipo de anticoagulante y otro no debe tener en consideración si la FA es paroxística, persistente o permanente sino más bien debe valorar si la FA es de tipo no valvular o valvular, entendiéndose esta última como la FA que tiene lugar en presencia de válvulas cardíacas protésicas mecánicas o de estenosis mitral moderada- grave. En el caso de FA de tipo valvular, las guías clínicas recomiendan el uso de AVK, siempre y cuando se realicen controles periódicos de INR al paciente debido al riesgo de hemorragia que supone su uso por el estrecho rango terapéutico que presenta el fármaco. En cambio, los ACOD han demostrado beneficios superiores sobre FA de tipo valvular en comparación con los AVK<sup>19, 20</sup>

Finalmente, en el caso en el que el paciente tenga contraindicada la toma de anticoagulantes, una alternativa terapéutica para reducir el riesgo de ACV consiste en la oclusión percutánea o la exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda.<sup>1, 14</sup>

### 3.9.2. Tratamiento de la frecuencia cardíaca

El control de la frecuencia cardíaca es una parte fundamental en el tratamiento de la FA, ya que normalmente es suficiente para mejorar los síntomas relacionados por la arritmia, además de mejorar el llenado ventricular diastólico, la perfusión coronaria y reducir la demanda cardíaca de oxígeno.<sup>17</sup> A diferencia de lo que veíamos con el tratamiento anticoagulante, no existe suficiente evidencia para discernir la intensidad y el tipo de control de la frecuencia cardíaca óptimo.<sup>1, 14</sup>

En el contexto de un evento agudo de FA de nueva aparición, es necesario tener en cuenta las posibles causas de la taquicardización, como puede ser la infección o la embolia pulmonar. Comúnmente, se recomienda para el control agudo de la frecuencia en FA el uso de calcioantagonistas (verapamilo y diltiazem) o betabloqueantes. En el caso de que el paciente sufra de IC con disfunción sistólica, la mejor opción sería el uso de betabloqueantes, digoxina o la suma de estos dos.<sup>21,22</sup> En los pacientes en que dicha disfunción sistólica sea severa y especialmente cuando la frecuencia cardíaca sea muy alta, puede ser utilizado un antiarrítmico como la amiodarona intravenosa, teniendo en cuenta siempre que si el paciente se encuentra muy inestable es recomendable la realización de una cardioversión urgente.<sup>1, 14</sup>

Asimismo, los fármacos comentados con anterioridad pueden ser utilizados también en el control a largo plazo de la frecuencia cardíaca. Los betabloqueantes son considerados los fármacos de primera línea debido a su buena tolerancia, su capacidad para reducir los síntomas y la mejora del pronóstico por su uso. En comparación, a pesar de su buen control de la frecuencia cardíaca, los calcioantagonistas deben ser evitados en pacientes que sufran disfunción sistólica. Otros fármacos como la digoxina y la amiodarona quedarían relegados como última opción farmacológica en el caso de no obtener buenos resultados con los anteriores.<sup>1, 14</sup>

En el supuesto caso de que con estos fármacos no se alcance  $<80$  lpm en reposo y  $<110$  lpm en ejercicio moderado (estas cifras se encuentran en debate) y sobretodo si el paciente continúa con síntomas, la ablación nodal y el implante de marcapasos pueden llegar a controlar la frecuencia cardíaca y mitigar la sintomatología.<sup>1, 14</sup>

### 3.9.3. Control agudo del ritmo cardíaco

Al igual que el control de la frecuencia cardíaca, restaurar y mantener el ritmo sinusal es uno de los pilares básicos en el tratamiento de la FA. Los ensayos aleatorizados no habían conseguido aclarar cual de las dos estrategias mostraban mejor beneficio en el paciente<sup>22</sup>, si bien el reciente ensayo clínico AF-NET 4 por *P.Kirchhof et al* mostró una reducción en eventos adversos cardiovasculares en pacientes con estrategia de control del ritmo frente a estrategia de control de frecuencia.<sup>57</sup>

Hasta la fecha, el control del ritmo cardíaco se puede establecer a través de cardioversión farmacológica, cardioversión eléctrica y ablación con catéter.

#### 3.9.3.1. Cardioversión farmacológica

Los fármacos antiarrítmicos han demostrado reestablecer el ritmo sinusal hasta en el 50% de los pacientes con FA de nueva aparición. Dependiendo de las características del paciente, se recomienda el empleo de un fármaco u otro. En el caso de que el paciente presente una cardiopatía estructural o isquémica, se propone emplear amiodarona como antiarrítmico, mientras que en el caso de que el paciente no presente ninguna de las características anteriores, se recomienda el uso de propafenona o flecainida.<sup>1, 14, 22</sup>

#### 3.9.3.2. Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica sincronizada es el tratamiento de elección en una situación aguda de FA en la cual el paciente se encuentre hemodinámicamente inestable.<sup>22</sup> Para conseguir que el paciente recupere el ritmo cardíaco normal se administran una o más descargas de corriente continua de 200 a 300 julios en sincronía con el complejo QRS.<sup>17</sup>

Presenta ciertas ventajas respecto a la cardioversión farmacológica debido a que restaura el ritmo sinusal de una manera más rápida y eficaz. Por contra, es necesario la sedación mediante midazolam o propofol para su realización además del ayuno. Durante la aplicación de este tratamiento es importante la constante monitorización tanto de la presión arterial como de la oximetría. Asimismo, se ha evidenciado mejores resultados de la cardioversión

colocando los electrodos en posición anteroposterior en contra de la posición anterolateral.

1, 14

### **3.9.3.3. Prevención de complicación tromboembólica en la cardioversión**

A pesar de ser una parte fundamental del tratamiento agudo de la FA, la realización de la cardioversión supone un aumento del riesgo de sufrir un ACV en los pacientes no anticoagulados. Por esto, dependiendo del tiempo de instauración de la arritmia y del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc que manifieste el paciente, se recomienda diferentes pautas de tratamiento anticoagulante.<sup>1, 14</sup>

Si el paciente presenta una FA de menos de 48 horas de evolución y un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  en varones y  $\geq 2$  en mujeres, se recomienda iniciar tanto la anticoagulación previa a la cardioversión como su mantenimiento a largo plazo mediante AVK o ACOD. Sin embargo, si el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es de 0 en varones y 1 en mujeres se podría valorar prescindir de este tratamiento.<sup>20</sup>

Si el paciente presenta una FA de más de 48 horas de evolución o se desconoce cuando comenzó la arritmia, se recomienda la anticoagulación durante las tres semanas previas a la cardioversión y las cuatro posteriores a esta, sin tener en cuenta ni el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ni el tipo de cardioversión utilizada. En cuanto a la coagulación a largo plazo se pautará según el riesgo hemorrágico y trombótico del paciente.<sup>20</sup>

Si en el caso anterior no ha recibido anticoagulación en las 3 semanas previas y el paciente necesita una cardioversión debido a encontrarse hemodinámicamente inestable, es posible realizar un ecocardiograma transesofágico y realizar la cardioversión si no se encontrasen trombos a nivel auricular. Posteriormente, se mantendrá el tratamiento anticoagulante durante al menos 4 semanas.<sup>1, 20</sup>

### **3.9.4 Control a largo plazo del ritmo cardíaco**

El objetivo principal del tratamiento con antiarrítmicos a largo plazo es mejorar la sintomatología del paciente. Si bien es cierto que dicho tratamiento consigue prácticamente

duplicar el mantenimiento del ritmo sinusal comparado con la ausencia de tratamiento, también es destacable que dicho tratamiento no supone diferencias respecto a la mortalidad o los ACV, incluso puede incrementar el riesgo de hospitalizaciones.<sup>1, 14</sup>

Los fármacos propuestos para el control del ritmo cardíaco a largo plazo son la amiodarona, la dronedarona, la flecainida y el sotalol.

### **3.9.5 Ablación con catéter**

La ablación con catéter se propone como tratamiento en el caso de que el empleo de antiarrítmicos haya sido insuficiente para controlar la FA. Esta técnica terapéutica consiste en la administración de radiofrecuencia por medio de un catéter en los focos disparadores de la arritmia, situados en los cardiomiocitos presentes en las venas pulmonares.<sup>22</sup>

Los pacientes en los que se observan mejores resultados son aquellos que padecen FA de tipo paroxística y persistente sintomáticos y aquellos que presenten disfunción ventricular izquierda.<sup>22</sup>

A pesar de que este tratamiento es más efectivo que el tratamiento con antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal,<sup>1, 14</sup> las tasas de éxito del procedimiento pueden variar según el operador y el centro, requiriendo en un 30% de los casos un segundo procedimiento dentro de los 12 meses.<sup>22</sup>

### **3.10 Inflamación y FA**

Como se ha comentado anteriormente, la génesis de la FA es multifactorial y hasta la fecha no se ha logrado definir en su totalidad. Por este motivo, uno de los campos de investigación abiertos en la última década ha sido el estudio de la posible relación entre el inicio y mantenimiento de esta arritmia con los procesos inflamatorios.

En el momento en que el organismo recibe un ataque por parte de un agente nocivo, se produce una serie de cambios sistémicos biológicos que involucran a varios sistemas de

órganos para iniciar una respuesta de defensa a la que llamamos respuesta de fase aguda. Durante este proceso, se liberan una serie de citocinas encargadas de estimular la síntesis de las proteínas efectuatoras de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR). Entre las citocinas encargadas de la iniciación de la cascada inflamatoria, encontramos el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), Interleucina 6, Interleucina 6 beta, antagonista del receptor de Interleucina 1 y receptores solubles de TNF- $\alpha$ . Así pues, el análisis bioquímico de estos factores podría informar acerca del estado inflamatorio de los pacientes y su relación con diferentes condiciones patológicas.<sup>29</sup>

Aunque la inflamación es una respuesta fisiológica de defensa del organismo frente a las agresiones de diferentes patógenos, esta puede favorecer la aparición de numerosas enfermedades si se desencadena de una manera descontrolada,<sup>23</sup> como puede ser el caso de la FA. Así es que Gedikli et al. encontraron un aumento de dos a tres veces de marcadores inflamatorios séricos en pacientes que padecían esta arritmia en comparación con los controles.<sup>49</sup> Además, se ha observado que tanto los procesos inflamatorios agudos como los crónicos son capaces de promover la arritmia. Por ejemplo, se ha comprobado el aumento de la incidencia de FA de nueva aparición en pacientes en estados agudos como la sepsis.<sup>24</sup> De igual manera, este aumento de la presencia de la arritmia también se ha evidenciado en pacientes que sufren de ciertas enfermedades inflamatorias crónicas como puede ser la Artritis Reumatoide (AR)<sup>25</sup>, la Psoriasis<sup>26</sup> la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) activa<sup>27</sup> y las neoplasias malignas.<sup>28</sup>

A pesar de la dificultad para determinar los vínculos mecánicos entre la remodelación auricular y el inicio de la FA con la inflamación, como se ha indicado anteriormente diversos estudios han documentado la relación existente entre la elevación de ciertos marcadores circulatorios de la inflamación y la incidencia, perpetuación y recurrencia de FA.<sup>30</sup> Diferentes factores inflamatorios actuarían desregulando directamente las conexinas auriculares y disminuyendo su número, lo cual provoca la alteración de la función de los iones Gap. Este hecho se traduciría en una conducción eléctrica auricular desorganizada<sup>34</sup> junto con el acortamiento del potencial de acción<sup>32</sup>. Citocinas como la Interleucina 2 (IL-2), la interleucina 6 (IL-6)<sup>33</sup> y TNF- $\alpha$  o el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)<sup>31</sup> dificultan la correcta utilización del Ca<sup>2+</sup> a nivel intracelular, haciendo que se

acumule en el interior de los cardiomiocitos auriculares, en concreto en aquellos que se encuentran en las venas pulmonares y son los responsables de los disparos ectópicos. Además, otro factor participante de la inflamación como NF- $\kappa$ B, se ha relacionado con la alteración de la expresión de canales de Na<sup>+</sup>, los cuales son los canales principales en la generación de la corriente de conducción cardíaca. De este modo, estas alteraciones iniciadas por la acción de mediadores inflamatorios estarían propiciando cambios electrofisiológicos arritmogénicos.<sup>32, 24</sup>

Al igual que ciertas citocinas inflamatorias son capaces de iniciar la arritmia, otras como TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ 1<sup>24</sup> o factores participantes de la inflamación como NF- $\kappa$ B o la mieloperoxidasa (MPO), pueden promover la apoptosis y miólisis de los cardiomiocitos. Este fenómeno se traduce en una conducción más lenta y heterogénea del impulso eléctrico cardíaco.<sup>23,31</sup> Además, dicha activación inflamatoria junto con el estrés oxidativo, promueven la activación de las metaloproteinasas, las cuales activan a los miofibroblastos de las aurículas que producen la remodelación auricular y permiten crear un ambiente favorable para el mantenimiento de la arritmia.<sup>36</sup>

Si bien es cierto que los fenómenos inflamatorios podrían estar implicados en la precipitación de la arritmia, diferentes estudios proponen que además sea la propia FA la que promueve la inflamación, creando de esta manera un círculo vicioso de retroalimentación positiva. La activación rápida de la aurícula induce la apoptosis y acumulación de Ca<sup>2+</sup> en los cardiomiocitos, desencadenando así el daño auricular y la posterior inflamación de bajo grado.<sup>29</sup> Esto se observó por medio de estudios histológicos que mostraron que incluso en pacientes con FA paroxística y hasta en un 66% de los pacientes que se estudiaron presentaban infiltración inflamatoria auricular compatible con miocarditis.<sup>31</sup> Posteriormente, se pudo demostrar la elevación de mediadores de la inflamación con la IL-6 y la Proteína C reactiva durante y poco después de los episodios de FA, incluyendo también a los pacientes con FA paroxística.<sup>32</sup>

Otro de los protagonistas que se postulan para tener un papel importante en la génesis de la FA es el inflammasoma NLP3. Se trata de un complejo de señalización inflamatoria cuyos componentes se hayan elevados en los cardiomiocitos auriculares de pacientes con FA

paroxística y persistente. Este complejo contribuye a la formación de la caspasa-1 para producir las formas activas de las citocinas proinflamatorias IL-18 y la IL-1 $\beta$ ,<sup>24</sup> las cuales causan un tipo inflamatorio de muerte celular<sup>39</sup>. La activación de este complejo inflamatorio puede ser explicado por la presencia de ADN mitocondrial oxidado y la elevación del Ca<sup>2+</sup> intracelular presentes en la FA.<sup>39</sup>

Para terminar, otra forma de secundar la relación causal existente entre la actividad inflamatoria con la actividad de la FA fue propuesta por el estudio Lazzerini et al. En este estudio expusieron que conforme se produce un aumento de la IL-6 y se reducen la cantidad de conexinas, los índices de dispersión de la onda P estudiada en el ECG aumentan.<sup>33</sup>

### 3.10.1 Inflamación sistémica y FA

Conforme a lo anteriormente expuesto en este trabajo, existen una serie de factores de riesgo que se asocian con una mayor manifestación de FA en los pacientes que los presentan. En relación con estos, llama la atención que la mayoría de ellos producen una inflamación crónica de bajo grado.<sup>35</sup>

Uno de los factores de riesgo más frecuente relacionado con esta arritmia es la HTA. Tanto la inflamación como el estrés oxidativo representan dos mecanismos fundamentales de disfunción endotelial y daño arterial en el contexto de esta condición.<sup>31</sup> La angiotensina II además de producir vasoconstricción, induce la producción de citocinas proinflamatorias y de células inmunitarias.<sup>32</sup> De igual modo, también está implicada en la activación de oxidantes a través de las oxidasas NADPH, la hipertrofia cardíaca, la fibrosis auricular y el deterioro del manejo del Ca<sup>2+</sup> auricular.<sup>36</sup> En relación también con el eje Renina-Angiotensina- Aldosterona, la IC se presenta por medio de inflamación y aumento de las células inmunitarias en el miocardio, lo que contribuye a progresión de la disfunción ventricular junto con la muerte y fibrosis de los cardiomiocitos.<sup>32, 36, 31</sup>

Siguiendo con los factores de riesgo, la DM también tiene un papel importante en la remodelación auricular y el inicio de la FA. Por un lado, la hiperglucemia y las fluctuaciones en la glucosa se han visto relacionadas con la sobreproducción de especies reactantes de oxígeno (ROS) favorecedoras del estrés oxidativo. Esta sobreproducción de ROS produce

el agotamiento de los sistemas de defensa antioxidantes como el glutatión presente en las aurículas, derivando así en la inflamación de estas.<sup>38</sup>

Por otro lado, la obesidad además de estar relacionada con los factores de riesgo anteriormente mencionados<sup>32</sup>, puede presentar niveles aumentados de grasa a nivel auricular. Este fenómeno, además de servir como fuente de adipocinas inflamatorias (adiponectina, omentina) y citocinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), también altera la arquitectura miocárdica por medio de la infiltración directa del miocardio auricular, provocando de esta manera el enlentecimiento de la conducción.<sup>38</sup>

En cuanto a patologías respiratorias, cabe mencionar la apnea obstructiva del sueño (SAOS) y el EPOC. Ambas presentan inflamación generalizada y estrés oxidativo debido a la hipoxia que producen, aunque es también destacable la influencia del tabaquismo como promotor inflamatorio especialmente en el EPOC. Además, ambas patologías se encuentran relacionadas con la HTA y la IC.<sup>32,36</sup>

Por último, los pacientes que padecen dicha arritmia presentan una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria. Esto puede ser explicado debido a que la arterioesclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que puede promover la FA, más allá de la arritmogénesis inducida por la propia isquemia.<sup>31</sup>

### **3.10.2 Inflamación local y FA**

Las afecciones inflamatorias locales como pueden ser la pericarditis, la miocarditis, la inflamación de estructuras adyacentes al corazón y la cirugía cardíaca, también se han visto involucradas en el aumento de los casos de FA.<sup>31</sup>

En la pericarditis y la miocarditis se puede observar infiltrados de células inmunitarias mediadoras de la inflamación en las aurículas.<sup>24</sup> Asimismo, los pacientes que padecen FA presentan recuentos mayores de linfocitos CD45+<sup>34</sup> y macrófagos CD68+ en las aurículas en comparación con la población normal. Por lo tanto, este hecho sugiere que la infiltración de células inmunitarias en las aurículas puede ser un vínculo causal entre la inflamación causante de la pericarditis o la miocarditis y la FA.<sup>24</sup>

De igual manera, las cirugías cardíacas, en concreto las que requieren pericardiotomía y atriotomía, se han visto relacionadas con una inflamación aguda del pericardio y miocardio. Estas intervenciones pueden provocar entre el segundo y cuarto día después de la operación la denominada FA postoperatoria<sup>32</sup>, la cual coincide con un aumento tanto de la proteína de fase aguda de la inflamación PCR<sup>29</sup> como de la IL-6.<sup>37</sup> Esta suele ser de duración corta y tiende a desaparecer a medida que cicatrizan las heridas locales y disminuyen los niveles de inflamación local.<sup>32</sup>

Otra patología que se ha postulado como posible causa de FA es el Reflujo Gastroesofágico (ERGE). Aunque el mecanismo preciso por el cual llega a producir la arritmia se desconoce en la actualidad, se ha propuesto que el reflujo ácido provoca un proceso inflamatorio local que altera las inervaciones autonómicas de la mucosa esofágica y de los nervios vagales adyacentes debido a la proximidad con las aurículas cardíacas. Esta estimulación secundaria de los nervios vagales sería la causante de la FA. Además, la propagación de la inflamación de la pared esofágica también podría ser causante de la pericarditis o miocarditis auricular, produciendo la FA por los mecanismos explicados anteriormente.<sup>30</sup>

### 3.10.3 Estudio de biomarcadores inflamatorios y FA

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.

La **proteína C reactiva (PCR)** en concentraciones elevadas predice un aumento la incidencia de FA después de cardioversión, cirugía cardíaca o ablación con catéter. Además, la elevación de esta proteína de fase aguda se ha visto relacionada con el desarrollo y persistencia de la FA, así como con un aumento de la mortalidad en los pacientes que padecen la arritmia. Este último hecho, viene determinado en parte debido a la asociación de esta proteína de fase aguda con el incremento de riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.<sup>24, 50</sup>

En cuanto a las citocinas, la **IL-6** ha sido la más estudiada y utilizada para el estudio de la FA debido a que interviene en la activación de diversas citocinas y factores inflamatorios

implicadas en la génesis y mantenimiento de la FA. Es por ello que, al igual que la PCR, el aumento de IL-6 circulante está vinculado con un diámetro auricular mayor, una mayor incidencia de FA y un mayor riesgo de FA postoperatoria.<sup>24, 48</sup> Por consiguiente, los niveles sanguíneos de estos dos marcadores inflamatorios en pacientes con FA están inversamente relacionados con la tasa de éxito de la cardioversión<sup>32</sup>. No obstante, los niveles de IL-6 no se ven alterados entre la FA de inicio reciente y la FA crónica, lo cual sugiere que está implicada de una manera más activa en el inicio que en el mantenimiento de la arritmia. Por el contrario, la **IL-8** se encuentra elevada en las aurículas y senos coronarios, pero no en las venas pulmonares, de aquellos pacientes con una FA de mayor duración.<sup>24, 50</sup>

Respecto a otras citocinas, la **IL-1 $\beta$**  está involucrada en la FA inducida por sobrecarga de presión, mientras que la **IL-2** se asocia con el acortamiento del potencial de acción. Por último, concentraciones altas de **TNF- $\alpha$**  se encuentran en pacientes con FA permanente y FA valvular, además de predecir la vulnerabilidad a padecer la arritmia inducida por el ejercicio intenso.<sup>24</sup>

#### **3.10.4. Enfermedades reumatológicas autoinmunes y FA.**

Otra forma de poner de manifiesto la relación entre la inflamación sistémica y la FA es observar la mayor prevalencia de ésta en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes reumatológicas.

La Artritis reumatoide (AR) se ha propuesto en numerosos estudios como ejemplo para la demostración de dicha hipótesis, debido a que estos pacientes presentan un aumento del riesgo del 30%-40% de padecer FA.<sup>25, 41</sup> El estudio realizado por Dai H et al<sup>40</sup> mediante la inducción de la enfermedad en ratas sugirió que la AR aumenta la susceptibilidad a la FA al inducir el remodelado auricular. En ellas se pudo observar que la inflamación crónica acompañante a la enfermedad, representada mediante el aumento de IL-6, TNF- $\alpha$  y el aumento de las células inflamatorias en las aurículas, era la causante de la fibrosis, apoptosis y autofagia de los cardiomiocitos auriculares, así como del remodelado autonómico auricular.<sup>40</sup>

Paralelamente, otra enfermedad como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) también se ha asociado con una mayor predisposición a padecer FA, independientemente del estado en el que se encuentre la enfermedad. Además, se ha podido observar que, en la gran mayoría de los casos, la arritmia sucede posteriormente al inicio de la enfermedad, lo que sugiere que es una causa de ella.<sup>42</sup> Bien es cierto que las patologías cardíacas más comunes en esta enfermedad son la pericarditis y la miocarditis, las cuales como se ha explicado con anterioridad suponen una inflamación local a nivel cardíaco con cierto poder arritmogénico. Con todo, algunos autores proponen que el uso continuado de la metilprednisolona como tratamiento del LES podría estar implicado también en la génesis de la arritmia.<sup>43</sup>

Por último, los pacientes con Psoriasis también pueden presentar un mayor riesgo de FA como resultado de la inflamación crónica que acompaña a la enfermedad.<sup>26</sup> Es por ello por lo que esta enfermedad puede suponer un exceso de riesgo del 21% de FA incidente con respecto a los pacientes que no padecen esta condición.<sup>44</sup> Contrariamente al LES, en la Psoriasis toma importancia el estado de la enfermedad, siendo la arritmia más frecuente en los pacientes con Psoriasis grave.<sup>45, 46</sup>

### **3.10.5 Enfermedad inflamatoria intestinal y FA**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, es un conjunto de afectaciones inflamatorias crónicas del colon e intestino delgado que presenta un constante aumento en su prevalencia e incidencia a nivel mundial.<sup>27</sup>

En dicha enfermedad, los pacientes presentan una activación descontrolada de los linfocitos T CD4 de la mucosa. Estos linfocitos participan en la liberación de una serie de citocinas proinflamatorias como la IL-6, la cual juega un papel importante en la inflamación presente tanto en la EII como en la FA.<sup>48</sup>

Al igual que ocurre con las demás enfermedades inflamatorias mencionadas anteriormente, la inflamación acompañante a esta enfermedad se ha visto relacionada con la predisposición a la FA, llegando a presentar un 36% más de riesgo a padecer la arritmia en comparación con la población general y teniendo un mayor impacto en pacientes con EII moderada o grave.<sup>47</sup> Este riesgo de padecer la arritmia se ve duplicado durante los brotes y los periodos

de la actividad persistente de la EII en comparación con los periodos de remisión. Este hecho, podría respaldar la relación de la arritmia con los periodos de mayor actividad inflamatoria.<sup>27, 32</sup> Además, la edad media de presentación de la arritmia se ve adelantada respecto a los demás pacientes, lo que apoya que la fisiopatología inflamatoria de la EII participe en la génesis de la FA.<sup>48</sup>

### 3.10.6. Tratamiento antiinflamatorio y FA

En cuanto a la eficacia de el uso de antiinflamatorios como tratamiento de la FA, ésta sigue careciendo de un sustento científico sólido debido a la falta de estudios enfocados a esta cuestión. No obstante, los datos farmacológicos confirman el beneficio general de tratar a los pacientes con fármacos que se oponen a los efectos profibróticos y prohipertróficos. Además, incluyen el momento de inicio de la terapia como el determinante principal de su posible beneficio clínico.<sup>32</sup>

Los corticoesteroides en dosis bajas e intermedias han demostrado reducir la recurrencia de la FA, incluyendo a los pacientes sometidos a una ablación como a los que han sido intervenidos de una cirugía cardíaca (FA postoperatoria). Bien es cierto que algunos autores han propuesto el potencial arritmogénico de este fármaco a dosis altas.<sup>24</sup> Este hecho sumado a sus múltiples efectos secundarios del fármaco, hacen que no sea un tratamiento ideal en el control de la arritmia.<sup>24, 50</sup>

De una manera similar y en las mismas situaciones que con los corticoides, el uso a corto plazo de colchicina se ha relacionado con la disminución de la recurrencia de la FA, siempre y cuando esta sea ingerida posteriormente al hecho precipitante (ablación o cirugía cardíaca).<sup>24, 50</sup>

Retomando lo expuesto anteriormente, la activación del sistema RAA está estrechamente relacionada con la inflamación, en concreto con aquellos pacientes que padecen IC e HTA. Por esta razón, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de la aldosterona, debido a su capacidad para inhibir la cascada inflamatoria que el sistema RAA implica, han

demostrado beneficios para disminuir las alteraciones de la estructura y función auricular, así como las vías fibróticas, reduciendo de esta manera la carga de FA en los pacientes.<sup>24,29</sup>

Las estatinas, además de su capacidad conocida para reducir el colesterol, ha presentado las cualidades de mejorar la función endotelial, reducir la trombogénesis y suprimir la inflamación y el estrés oxidativo. Es por ello por lo que el uso perioperatorio de este fármaco ha manifestado beneficios clínicos reduciendo la incidencia de FA postoperatoria <sup>29, 50</sup>

Por último, algunos estudios clínicos proponen dentro del arsenal terapéutico farmacológico de la FA por su posible efecto antiinflamatorio la utilización de anticoagulantes directos, gliptinas e inhibidores de quimasas.<sup>23, 32</sup>

### 3.11. Cáncer y FA

Debido a las recientes evidencias que respaldan el vínculo entre las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, ha surgido como un nuevo campo en la medicina clínica la Oncocardiología. Es por esto por lo que, debido a su creciente prevalencia y su gran mortalidad, el cáncer merece una mención especial en este trabajo.

Al igual que las enfermedades comentadas con anterioridad, el cáncer favorece tanto el estado proinflamatorio como la disfunción autonómica, dos mecanismos fisiopatológicos de gran importancia en la génesis de la FA.<sup>51</sup> De hecho, la FA se ha llegado a proponer como un marcador de neoplasia oculta<sup>56</sup>. El remodelado auricular podría ser provocado como resultado de afecciones paraneoplásicas y autoinmunes o bien ser el resultado de la manifestación directa de la neoplasia en el caso de tratarse de un tumor cardíaco primario o metastásico de tumores adyacentes al corazón.<sup>52</sup> Por otro lado, el estrés emocional (como la ansiedad) y el estrés físico (como el dolor) presentes en el cáncer, se han visto involucrados en el desequilibrio autonómico debido al aumento del tono simpático que estos suponen.<sup>51</sup>  
<sup>52</sup> Otro hallazgo notable que podría relacionar estas dos patologías es la presencia de un diámetro mayor de la aurícula izquierda y una capa íntima-media más gruesa en ambas afecciones como manifestación de la arterosclerosis temprana.<sup>54</sup> Además, la FA puede manifestarse como una complicación del tratamiento oncológico quirúrgico (particularmente cirugía torácica) ocasionando FA postoperatoria, siendo este tipo de FA el

más frecuente entre los pacientes oncológicos. Del mismo modo, el tratamiento médico (citotóxicos, corticoides a dosis altas, agentes antieméticos, terapias dirigidas y bifosfonatos) también se han visto correlacionados con la producción de FA debido a la liberación de citocinas, alteraciones de la homeostasis del calcio y daño directo sobre el miocardio que este supone.<sup>51, 52, 55</sup>

Bien es cierto que, a pesar de todos estos vínculos causales, la FA podría presentarse simplemente como un estado comórbido al cáncer, ya que ambas patologías comparten factores predisponentes como la edad avanzada, alteraciones electrolíticas, trastornos metabólicos e hipoxia.<sup>52</sup>

Aunque epidemiológicamente existen pocos estudios y además algunos de ellos presentan resultados contradictorios referente a la asociación de estas dos enfermedades, el metaanálisis realizado por Yuan M et al<sup>51</sup> advirtió que los pacientes con cáncer incluidos en los estudios presentaban en general un 47% más de riesgo de padecer FA que los pacientes sin esta afección. Además, este aumento de la incidencia de la arritmia de nueva aparición viene asociado independientemente del subtipo de cáncer, del sexo o la edad. En concreto, los dos cánceres más estudiados acerca de este tema han sido el cáncer colorrectal y el cáncer de mama. Respecto al primero, los pacientes presentaron un 54% más de riesgo de desarrollar FA, mientras que en los pacientes con cáncer de mama se observó una prevalencia de casi el doble de la arritmia en comparación con los pacientes sin esta neoplasia.<sup>51, 53</sup> Asimismo, llama la atención que en dicho estudio se llegó a la conclusión de que el aumento del riesgo de FA de nueva aparición solo estaba presente dentro de los primeros 90 días después del diagnóstico de cáncer, además de que el riesgo no fue significativo después de 1 año del diagnóstico. Este hecho podría estar relacionado con el aumento del tono simpático a causa de la ansiedad explicado anteriormente.<sup>51</sup> Con todo ello, estudios como el OPERA han podido afirmar que el cáncer se presenta como un factor de riesgo independiente de FA.<sup>51, 54</sup>

Respecto al manejo de estos pacientes, es importante y necesaria la correcta coordinación entre los servicios de cardiología y oncología para decidir el tratamiento óptimo de cada caso. El tratamiento oncológico tendrá que ser menos agresivo hacia los pacientes con cáncer

que presenten una aurícula izquierda más grande y una función de ésta más deteriorada debido a la relación de estos fármacos con el aumento de FA. Además, toma especial importancia la evaluación ecocardiográfica debido al aumento del riesgo trombótico y hemorrágico que ambas patologías inducen.<sup>55</sup>

Con todo ello, cabe destacar la necesidad de estudios en los años venideros para el conocimiento completo sobre la asociación de la FA y el cáncer, dado que todavía se desconoce si se trata de una asociación causal o si simplemente las dos patologías comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos en su etiología.<sup>54</sup>

## **4. Hipótesis y objetivos**

### **4.1. Hipótesis**

Los pacientes que debutan con FA tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas.

### **4.2. Objetivo**

Estudiar la incidencia de neoplasias malignas en el periodo que abarca los dos años posteriores al debut de FA, así como investigar las diferencias clínicas y analíticas entre los pacientes que desarrollan cáncer y los que no lo hacen.

### **4.3. Objetivo primario**

El objetivo primario de este trabajo es estudiar la aparición de neoplasia maligna durante los dos años posteriores al primer episodio de FA.

### **4.4 Objetivos secundarios**

1. Estudiar las diferencias clínicas y analíticas entre los pacientes que presentan cáncer a los dos años del debut de FA y los pacientes que no llegan a desarrollar neoplasias.
2. Estudiar si existen diferencias en la eficacia de la cardioversión farmacológica y la cardioversión eléctrica en los pacientes con FA según presenten neoplasia maligna o no.

3. Estudiar las posibles diferencias respecto a la aparición de complicaciones a largo plazo relacionadas con la FA según los pacientes presenten neoplasia maligna o no:
  1. Aparición de recidiva de FA y número de veces que ocurre este evento.
  2. Asistencia a consulta médica.
  3. Necesidad de acudir a Urgencias.
  4. Hospitalización y/o ingreso por ICC.
  5. Aparición de hemorragias (tanto menores como mayores).
  6. Desarrollo de eventos cardioembólicos.
  7. Fallecimiento.

## **5. Material y método**

### **5.1. Diseño del estudio**

Nuestro trabajo se trata de un estudio observacional de incidencia de cáncer en los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias del CHUGV por primer diagnóstico de FA entre los años 2010-2015.

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 debido a que se intenta estudiar y registrar las características clínicas y analíticas de la muestra seleccionada. Además, la información de ésta fue extraída de las historias clínicas de los pacientes que acudieron por primer diagnóstico de FA durante los años mencionados anteriormente, siendo de esta manera un estudio longitudinal y retrospectivo.

### **5.2. Población de estudio**

La muestra poblacional del estudio se obtuvo a partir de la elaboración de una base de datos en las que quedaba recogida la información de 2022 episodios de FA atendidos en el Servicio de Urgencias del CHGUV (episodio índice) desde el 1 de Enero de 2010 hasta el 31 de Diciembre de 2015 codificados de forma anonimizada. Eliminando los episodios repetidos y los pacientes mal diagnosticados de FA se obtuvo al final un total de 2013 episodios.

A los datos ya recogidos en dicha base, se añadió durante el seguimiento la información correspondiente a las variables posteriormente descritas a través de la revisión de la Historia Clínica Electrónica y la Historia Clínica Resumida de cada uno de los pacientes.

Por último y aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos más adelante, se obtuvo una base de datos sobre la que trabajar que recogía la información de un total de 712 pacientes. Es importante indicar, que a la hora de seleccionar a los pacientes con cáncer se descartaron aquellos con neoplasias de piel no melanoma.

### **5.3. Periodo de estudio**

El periodo de estudio abarca desde el 1 de Enero de 2010 hasta el 31 de Diciembre de 2015, siendo la información de estos años la recogida en la base de datos anonimizada utilizada para el estudio.

### **5.4. Grupos estudiados**

Los grupos de estudio se dispusieron dividiendo los 712 pacientes en dos grupos según la presencia o no de neoplasia maligna, quedando divididos de esta manera:

- Grupo 1: Pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del CHGUV por primer episodio de FA y con diagnóstico de neoplasia maligna durante los 2 años posteriores a éste.
- Grupo 2: Pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del CHGUV por primer episodio de FA sin diagnóstico de neoplasia maligna durante los 2 años posteriores a éste.

### **5.5. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **5.5.1. Criterios de inclusión**

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían cumplir la totalidad de estas características:

- Presentar durante su asistencia al Servicio de Urgencias del CHGUV un diagnóstico electrocardiográfico de FA.

- Que dicho episodio de FA atendido en urgencias tuviese lugar durante el periodo de estudio y se pudiese realizar un análisis y seguimiento mínimo de 2 años.

### 5.5.2. Criterios de exclusión

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

- Pacientes menores de edad en España (menores de 18 años)
- Pacientes con antecedentes de FA previos al episodio índice.
- Pacientes con antecedentes de tratamiento con amiodarona, flecainida, digoxina NACOs y CVE.
- Antecedentes de tratamiento con ranolizina sin cardiopatía isquémica.
- Antecedentes de tratamiento con sintrom sin antecedentes de patología valvular y/o prótesis valvular.
- Dudas diagnósticas durante el episodio índice expresadas por el facultativo en la historia clínica o diagnóstico incorrecto de FA.
- Presentar factores precipitantes de FA.
- Presencia de otra arritmia durante el episodio índice.
- Diagnóstico de neoplasia maligna antes del debut de la FA.
- Imposibilidad de seguimiento mínimo de los 2 años posteriores desde el episodio de FA documentado en el servicio de urgencias.

### 5.6. Diagrama de flujo de la selección muestral y grupos de estudio.

Como se muestra en la Figura 4, de los 2022 episodios de FA atendidos en el Servicio de Urgencias del CHGUV en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2015 fueron excluidos del estudio 1.181 aplicando los criterios de exclusión mencionados anteriormente. Por ende, el número de pacientes seleccionados para el estudio fueron un total de **712**.

De estos últimos, **677** pacientes no presentaron neoplasias en el transcurso de los 2 años posteriores al debut de la FA, formando de esta manera el Grupo 1. Por otro lado, **35** pacientes fueron diagnosticados de cáncer en dicho periodo, siendo este último el Grupo 2.

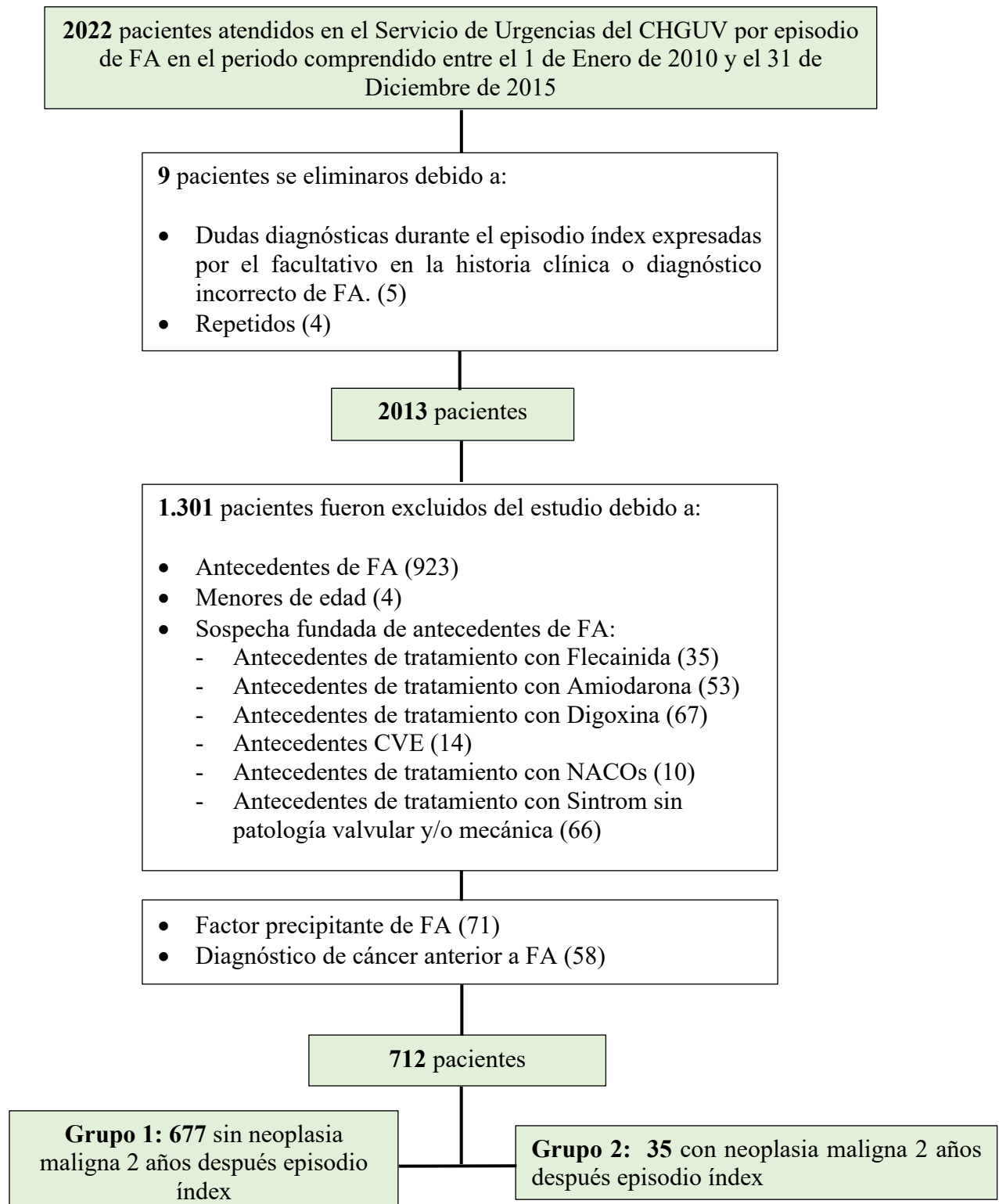


Figura 4: Diagrama de flujo en el que queda reflejado la selección de los 2 grupos de estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión. CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia FA: Fibrilación Auricular NACO: Nuevos Antiacoagulantes Orales.

### 5.7. Variables recogidas

La información relativa a cada variable fue recogida y estudiada a partir de las Historias Clínicas Electrónicas y el Informe Clínico del Servicio de Urgencias del CHGUV del episodio índice de cada paciente.

#### 5.7.1. Variables demográficas

Las variables demográficas estudiadas fueron:

- Edad: Se registró la edad del paciente en el momento de asistencia del episodio índice por parte del Servicio de Urgencias del CHGUV. Ésta fue registrada en años (variable cuantitativa continua). Posteriormente, para realizar el análisis multivariante, se codificó como menores de 65 años (0) y mayores de 65 años (1) (variable cualitativa dicotómica).
- Sexo: Quedaron registradas como hombre o mujer. (variable cualitativa dicotómica). Posteriormente, para realizar el análisis multivariante, se codificó como hombre (0) y mujer (1).

#### 5.7.2. Variables clínicas

Las variables clínicas se recogieron con el objetivo de conocer los antecedentes clínicos de los pacientes. Todas ellas son variables cualitativas dicotómicas codificadas en la base de datos como un 1 (presente) o como un 0 (ausente), excepto las que se especifican a continuación:

- Neoplasia maligna (estas neoplasias quedaron registradas en la base de datos con el siguiente código):
  - Cáncer broncopulmonar (1)
  - Cáncer colorrectal (2)
  - Cáncer de mama (3)
  - Cáncer urológico (4)
  - Cáncer ginecológico (5)
  - Cáncer piel no melanoma (6)
  - Melanoma (7)

- Cáncer digestivo (8)
  - Cáncer cabeza y cuello (9)
  - Cáncer no sólido (10)
  - Metástasis (11)
  - Sin determinar (12)
  - Tumores cerebrales (13)
  - Tumores óseos (14)
  - Tejido conectivo y otros tejidos blandos (15)
  - Médula ósea (16).
- Fecha del diagnóstico de neoplasia maligna, quedando registrada en dd/mm/aaaa (variable cuantitativa discreta)
  - Enfermedades reumatológicas autoinmunes: Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso sistémico, Psoriasis y Polimialgia Reumática.
  - Enfermedad Inflamatoria intestinal (quedando registradas en la base de datos con el siguiente código): Colitis ulcerosa (1), y Enfermedad de Crohn (2)
  - Cardiopatía estructural previa: Miocardiopatía dilatada, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, valvulopatía aórtica y valvulopatía mitral.
  - Otros antecedentes cardiovasculares: Arteriopatía, ACV, ICC, IAM
  - Factores de riesgo cardiovascular: HTA, DM, tabaquismo, obesidad, dislipemia, alcoholismo
  - Otras comorbilidades: Enfermedad renal crónica (ERC), EPOC, SAHS, sangrado previo.

### 5.7.3. Variables analíticas en el episodio índice

Las variables analíticas se obtuvieron de las analíticas realizadas a los pacientes en el Servicio de Urgencias durante el episodio índice. Estas variables se codificaron en la base de datos como variables cuantitativas continuas. Después, para facilitar el estudio en el análisis multivariante, se codificaron como variables cualitativas dicotómicas como se muestra a continuación:

- Hemoglobina: Normal (0), anemia o alta (1) (según sexo) (VN: Hombres: 14-18 g/dL Mujeres: 12-16 g/dL)
- Leucocitos: Normal (0), leucopenia o leucocitosis (1). (VN: 4.000-10.000 mm<sup>3</sup>)

- Urea: Normal o baja (0), alta (1). (VN: 20-40 mg/dL)
- Creatinina: Normal o baja (0) y alta (1). (VN: 0,6.-1,2 mg/dL)
- Troponina: Normal (0) y valores altos (1). (VN: 0-0,04 ng/dL)
- Proteína C reactiva: Normal o baja (0) y valores altos (1). (VN: < 1mg/L)

#### 5.7.4. Variables del episodio índice

- Tratamiento previo del paciente en el momento del episodio índice (variable cualitativa dicotómica): Amiodarona, dronedarona, flecainida, ranolazina, antagonistas del calcio, digoxina, IECA, ARA-II, diuréticos, betabloqueante, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), AAS, clopidogrel, sintrom, NACOs, antidiabéticos orales e insulina.
- Fecha y hora de llegada y salida al servicio de Urgencias medidas en dd/mm/aaaa y en hh:mm (variables cuantitativas discretas).
- Presencia de FA auricular (variable cualitativa dicotómica).
- FC al inicio del episodio y al alta. Quedaron registradas como variables cualitativas dicotómicas: Valores normales (0) y taquicardia o bradicardia (1)
- Presencia o ausencia de factor precipitante del episodio (variable cualitativa dicotómica).
- Clínica de presentación (variables cualitativas dicotómicas): Asintomático, palpitaciones, dolor torácico, ICC, astenia, síncope, edema agudo de pulmón y mareo.
- Tipo de FA (variable cualitativa dicotómica), clasificadas en paroxística, persistente o de cronología incierta.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal (FEVI): Medida en porcentaje (%) registrada mediante ecografía en el servicio de urgencias durante el episodio índice. Si no disponía de esta información, se incluyó la medición de la FEVI previa al episodio índice en el caso de disponerla. (variable cuantitativa continua). Posteriormente quedó registrada como una variable cualitativa dicotómica en normal (0) y baja (1).
- Presión arterial sistólica (PAS): Se registró como variable cualitativa dicotómica: Valores normales (0), hiper/hipotensión (1).
- Saturación de Oxígeno (SatO<sub>2</sub>): Se registró como variable cualitativa dicotómica: Valores normales (0), valores bajos (1).

- Tratamiento administrado en el servicio de Urgencias, siendo todas estas variables cualitativas dicotómicas (a excepción de la CVE, la CVF y el tipo de betabloqueante, que son variables cualitativas nominales). Se registró también en la base de datos la posología medida en mg: Amiodarona, flecainida, digoxina, betabloqueantes, HBPM (heparina de bajo peso molecular), diuréticos, CVE y CVF. Estos datos se codificaron en la base de datos de la siguiente manera:
  - Paciente que no recibe dicha terapia (0)
  - Terapia efectiva (1)
  - Terapia no efectiva o recidiva durante estancia en Urgencias (2)
- Remisión espontánea a Ritmo Sinusal (variable cualitativa dicotómica).
- Permanencia en el área de observación durante su estancia en el Servicio de Urgencias (variable cualitativa dicotómica).
- Valoración por parte del Servicio de Cardiología (variable cualitativa dicotómica).
- Realización de ecocardiografía en el Servicio de Urgencias (variable cualitativa dicotómica).
- Ingreso del paciente durante el episodio índice, servicio de ingreso (variables cualitativas dicotómicas) y días de estancia hospitalaria (variable cuantitativa continua): Medicina interna y cardiología.
- Inicio de tratamiento con sintrom durante el episodio de Urgencias y/o al alta (variable cualitativa dicotómica).
- Inicio de tratamiento con NACOs durante el episodio de Urgencias y/o al alta (variable cualitativa dicotómica).
- Tiempo en Urgencias medida en horas (variable cuantitativa continua).
- Tratamiento pautado al paciente al alta (variable cualitativa dicotómica).

### **5.8. Definición de variables**

- Episodio índice: Pacientes con diagnóstico de debut de FA que acudiesen durante el periodo de estudio al Servicio de Urgencias del CHGUV.
- Neoplasia maligna: Todo paciente que presentase un diagnóstico de cáncer broncopulmonar, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer urológico, cáncer ginecológico, cáncer piel no melanoma, melanoma, cáncer digestivo, cáncer cabeza y cuello, cáncer no sólido, metástasis, cáncer sin determinar, tumores cerebrales, tumores

malignos óseos, cáncer del tejido conectivo y otros tejidos blandos o cáncer de médula ósea durante el periodo de estudio.

- Neoplasia benigna: Todo paciente que presentase un diagnóstico de neoplasia benigna. (se incluyeron en esta variable la queratosis actínica por considerarse como una lesión precancerosa)
- Enfermedad reumatológica autoinmune: Aquellos pacientes que presentasen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, polimialgia reumática, espondilitis anquilosante o esclerosis sistémica.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: Aquellos pacientes que presentasen colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- Tabaquismo y Enolismo: Pacientes fumadores o bebedores habituales en el momento del episodio, según refiriesen los propios pacientes, independientemente del número de cigarrillos/día o de la cantidad ingerida.
- FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) basal: Se tomó la fracción de eyección basal aquella analizada en informes de años anteriores si no había presentado ningún episodio que pudiese alterar la función ventricular del paciente.
- Frecuencia cardíaca inicial y al alta: Datos recogidos por el ECG y/o en la exploración física.
- Cardiopatía estructural: Aquel paciente que presentase un miocardiopatía congénita, dilatada, isquémica, hipertrófica o bien una valvulopatía.
- Hora de entrada en Urgencias: Hora en la que el paciente fue atendido por primera vez en enfermería.
- Hora de salida de Urgencias: Hora en que se emitió el informe de alta del Servicio de Urgencias.
- Hemorragia mayor: Se consideró aquellas hemorragias que requirieron ingreso hospitalario, provocaron una reducción considerable de la hemoglobina (menos de 10g/dl), así como las hemorragias gastrointestinales y cerebrales.
- Hemorragia menor: Se consideró aquellas hemorragias que no requirieron ingreso hospitalario y/o provocaron un descenso de la hemoglobina menor a 10g/dL.
- Fecha de comienzo de la FA: Aquella que constase como primer diagnóstico de FA en los informes emitidos por el servicio de Urgencias, en los informes de ingreso de Cardiología o en su ausencia la fecha registrada en la Historia Clínica Resumida.

- Tipo de FA: Se consideró como FA paroxística los episodios con una duración menor a 48h y como FA persistente aquellos que presentasen la arritmia durante más de 48 horas. Por otro lado, se clasificaron como FA de cronología no conocida aquellos casos en los que se desconocía el tiempo de evolución.
- Se consideró como una extensión del tratamiento agudo en Urgencias aquel recibido por el Servicio de Atención Médica Urgente (SAMU), debido a la dificultad de separar ambas atenciones médicas.
- PAS: Aquella recogida en la primera exploración física (ya fuese SAMU o Servicio de Urgencias)
- Cardioversión Farmacológica (CVF) exitosa: Aquellas reversiones a ritmo sinusal mediante la administración de amiodarona (cuando se administraba en igual o mayor a 300mg), propafenona o flecainida (independientemente de la dosis en estos dos casos). Si durante la atención médica se administró amiodarona con intención del control de frecuencia y síntomas, se definió como control de frecuencia independientemente de la dosis que fue administrada.
- Reversión espontánea a ritmo sinusal: Pacientes que durante el episodio de atención en urgencias volvieron a ritmo sinusal sin haber recibido la dosis especificada de amiodarona, propafenona o flecainida, aunque fuese con cualquier otra dosis de amiodarona, calcioantagonistas, betabloqueantes, o sin fármacos.
- Recidiva de la FA: Episodio de atención médica con diagnóstico de FA tras realizarse la cardioversión (ya fuese eléctrica o farmacológicas) en el mismo episodio índice o tras realizarse la primera CVE programada con éxito.
- CVE1 efectivas: Aquellas CVE realizadas después del episodio índice que revertisen a ritmo sinusal como resultado de ese procedimiento.
- CVE 2: Aquellos pacientes a los que se les realizó por segunda vez el procedimiento de cardioversión eléctrica, después de una recidiva tras una CVE 1 exitosa.
- CVE 2 efectivas: Aquellas CVEs, realizadas después de una primera CVE posterior al episodio índice, que revertisen a ritmo sinusal como resultado de este segundo procedimiento.
- Variable cualitativa dicotómica: Variable que expresa características, cualidad o modalidad que sólo puede tomar dos valores, codificándose como 0 cuando no se presenta y como 1 en caso de sí estar presente.

- Variable cualitativa nominal: Variable que expresa cualidad, características, cualidad o modalidad, que presenta más de dos valores y que no se puede someter a ningún orden.
- Variable cuantitativa discreta: Variable que se expresa numéricamente, presentando interrupciones en la escala de valores que puede tomar.
- Variable cuantitativa continua: Variable que se expresa numéricamente, pudiendo adquirir cualquier valor dentro de un intervalo especificado de valores.

### 5.8.1. Escalas pronósticas

Se obtuvieron los datos necesarios de cada paciente para poder obtener la puntuación de la escala CHADS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>. Dicha escala se emplea para la estratificación del riesgo tromboembólico en los pacientes que padecen FA.

### 5.9. Seguimiento de pacientes

Para llevar a cabo el estudio y poder alcanzar los objetivos mencionados con anterioridad, fue necesario realizar un seguimiento de los pacientes posterior al episodio índice durante un mínimo de 2 años. Este seguimiento se llevó a la práctica mediante la revisión de la información de cada paciente presente en la Historia Clínica Electrónica del CHUGV recogidas en Pangea además de la Historia Clínica Resumida y datos de mortalidad situada en Abucasis. Para completar la información de los pacientes se incluyeron los archivos de *FileMaker pro5* de la Unidad de Arritmias del CHGUV donde se revisaron las cardioversiones realizadas en cada uno de ellos.

Toda esta información quedó reflejada en la base de datos para facilitar su estudio. En definitiva, los datos que se obtuvieron de estas fuentes para el seguimiento fueron:

- Presencia de neoplasia maligna sólida y no sólida, tipo y fecha de su diagnóstico.
- Presencia de neoplasia benigna, tipo y fecha de su diagnóstico.
- Presencia de enfermedad reumatológica, tipo y fecha de su diagnóstico.
- Presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, tipo y fecha de su diagnóstico.
- Primera asistencia a Urgencias a causa de la FA y fecha en la que tuvo lugar.
- Primera hospitalización por ICC y fecha de ésta, así como diagnósticos acompañantes.

- Primera recidiva de la FA y fecha en la que ocurrió.
- Primera hospitalización a causa de la FA y fecha en la que tuvo lugar.
- Fenómenos hemorrágicos (mayores y/o menores), fecha y localización donde tuvo lugar.
- Fenómenos embólicos, tipo de embolismo (ACV isquémico, ACV hemorrágico, embolia periférica, AIT y otros) y fecha en la que sucedieron.
- Dos primeras CVEs tras el episodio índice, fecha en la que se dieron y efectividad de estas.
- Tratamiento farmacológico concomitante a las CVE.
- Fallecimiento y fecha en la que aconteció.

### **5.10. Aprobación del estudio**

El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) aprobó la realización de este trabajo el día 27 de Abril del año 2017. Se adjunta el informe emitido por el CEIC en el apartado de anexos, apartado 10.3.

### **5.11. Análisis estadístico**

Se aplicó la prueba T de Student para la comparación de las variables cuantitativas y la prueba Chi-cuadrado para la comparación de las variables cualitativas. En este último caso, si el número de eventos observados era menor que 5 se empleó el Test Exacto de Fisher para realizar un análisis más preciso. Para estas pruebas estadísticas, se determinó un intervalo de confianza del 95%, aceptando como estadísticamente significativas la comparación de las variables cuyo p-value fuese inferiores a 0,05.

Las variables cuantitativas fueron reflejadas mediante la media +/- la desviación típica, aunque algunas de ellas posteriormente se codificaron como variables cualitativas dicotómicas para facilitar su estudio. Por otro lado, las variables cualitativas quedaron registradas mediante su número absoluto seguido del porcentaje que representan en el total de la muestra o del grupo en el que se incluye.

Con el objetivo de estudiar si ciertas variables constituyen una asociación independiente de riesgo de desarrollo de cáncer durante los 2 años posteriores al debut de la FA, se realizó un análisis multivariante, efectuándose la prueba de regresión logística binaria.

Para la realización de estos análisis estadísticos se empleó el programa IBM SPSS *Statistics*.

## 6. Resultados

### 6.1. Características basales de la muestra

Como se ha explicado anteriormente, la muestra de este estudio está compuesta por 712 pacientes que acudieron por primer episodio de FA al Servicio de Urgencias del CHGUV desde el 1 de Enero de 2010 hasta el 31 de Diciembre de 2015

Tabla 1: Características basales de la muestra (n = 712)

N= 712 (%)	
<b>Características demográficas</b>	
Edad	74,37 ±14,74
<65 años	145 (20,36)
65-74 años	163 (22,89)
75-85 años	264 (37,07)
>85 años	140 (19,66)
Sexo	F: 441 (61,94) M: 271 (38,06)
<b>Factores de riesgo cardiovasculares</b>	
HTA	549 (77,10)
DM	252 (35,39)
Tabaquismo	77 (10,81)
Obesidad	57 (8)
Dislipemia	292 (41,01)
Alcohol	13 (1,83)
<b>Comorbilidades</b>	
SAHS	21 (2,95)
EPOC	62 (8,71)
Insuf. Renal	71 (9,97)
Insuf. Hepática	7 (0,98)
Enf. Reumatológicas	37 (5,19)
EII	2 (0,28)
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>	
Arteriopatía	36 (5,05)
IAM	59 (8,28)
ACV	67 (9,41)
Sangrado	26 (3,65)
FEVI	52,93 +/- 15
Cardiopatía	36 (5,05)

N= 712 (%)	
IC	103 (14,46)
Mc. Valv. Mitral	62 (8,70)
Mc. Valv. Aortica	53 (7,44)
Mc. Dilatada	11 (1,54)
Mc. Isquémica	52 (7,30)
Mc. Hipertrófica	29 (4,07)
Mc. Hipertensiva	12 (1,68)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,60 +/- 1,69

HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; ACV: Accidente Cerebrovascular; FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; IC: Insuficiencia Cardíaca; Mc: Miocardiopatía.

De los 712 pacientes que constituyen la muestra de nuestro estudio, observamos que la edad media fue de  $74,37 \pm 14,74$  años. Estudiando la muestra por grupos de edad, encontramos que el 56,73% de los pacientes presentaban 75 años o más, siendo el grupo más numeroso aquellos entre 75 y 85 años (37,07%). En cuanto al sexo, el grupo mayoritario lo compuso el sexo femenino, representando el 61,94% de la muestra frente al 38,06% que representan los varones (tabla 1).

Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares destaca la HTA, presente en el 77,10% de la muestra. Además, también es reseñable la prevalencia de diabetes mellitus (35,39%), dislipemia (41,01%), y hábito tabáquico (10,81%). Siguiendo con el riesgo de evento cardiovascular y de sangrado, encontramos que la media de la escala pronóstica CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue de  $3,60 \pm 1,69$ . Por lo tanto, la gran mayoría de la muestra necesitó tratamiento anticoagulante como prevención de eventos tromboembólicos (tabla1).

En relación con los antecedentes de patología cardiovascular, la ICC estuvo presente en al 14,46% de la muestra, mientras que los antecedentes de ACV (9,41%) se observaron en un porcentaje mayor a los antecedentes de IAM (8,28%). Asimismo, es importante destacar que el 21,75% de la muestra habían sido diagnosticados de alguna cardiopatía estructural (miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica o valvulopatía) (tabla1).

### 6.1.1. Presencia de Cáncer en la muestra

Como se ha dicho, nuestro objetivo primario se ha definido como el estudio de la incidencia de cáncer en los dos años posteriores al primer episodio de FA (episodio index) que será el grupo de pacientes al que nos referiremos. No obstante, nos ha parecido interesante aportar el análisis de todo el periodo de observación de nuestros pacientes (rango 2-10 años), y en él hemos encontrado que un 9,55% de los pacientes presentaron un diagnóstico de neoplasia maligna. En este periodo, el tipo de cáncer más frecuente en la muestra han sido las neoplasias colorrectales (2,24%), seguidas de las neoplasias no sólidas (2,10%) y de las neoplasias de mama y del aparato digestivo (ambas con un 1,12%) (tabla 2)

Tabla 2: Presencia de cáncer en la muestra.

N= 712	
Total	68 (9,55)
Pulmón	3 (0,42)
Colorrectal	16 (2,24)
Mama	8 (1,12)
Urológico	9 (1,26)
Ginecológica	3 (0,42)
Melanoma	2 (0,28)
Digestivo	8 (1,12)
Cabeza y cuello	2 (0,28)
No sólida	15 (2,10)
Metástasis	1 (0,14)
Tejido conectivo y blandos	1 (0,14)

### 6.1.2. Presencia de cáncer en los dos años posteriores al debut de la FA.

Un total de 35 pacientes (4,91%) fueron diagnosticados de neoplasias malignas en los 2 años siguientes al debut de la FA, siendo las neoplasias no sólidas el tipo de mayor frecuencia, representando el 34,28% del total. La neoplasia colorrectal y de mama se mostraron como las segundas en frecuencia, pero con un porcentaje marcadamente menor que las primeras (ambas con un 14,28%) (Tabla 3, figura 5).

Tabla 3: Presencia de cáncer en la muestra en los 2 años posteriores al debut de la FA.

N= 35 (4,91%)	
Pulmón	1 (2,85)
Colorrectal	5 (14,28)
Mama	5 (14,28)
Urológico	4 (11,42)
Ginecológica	2 (5,71)
Digestivo	3 (8,57)
Cabeza y cuello	1 (2,85)
No sólida	12 (34,28)
Metástasis	1 (2,85)
Tejido Conectivo y blando	1 (2,85)

A continuación, en la figura 5 se muestra la distribución de los distintos tipos de cáncer diagnosticados durante los dos años posteriores al debut de la arritmia representado en porcentajes.

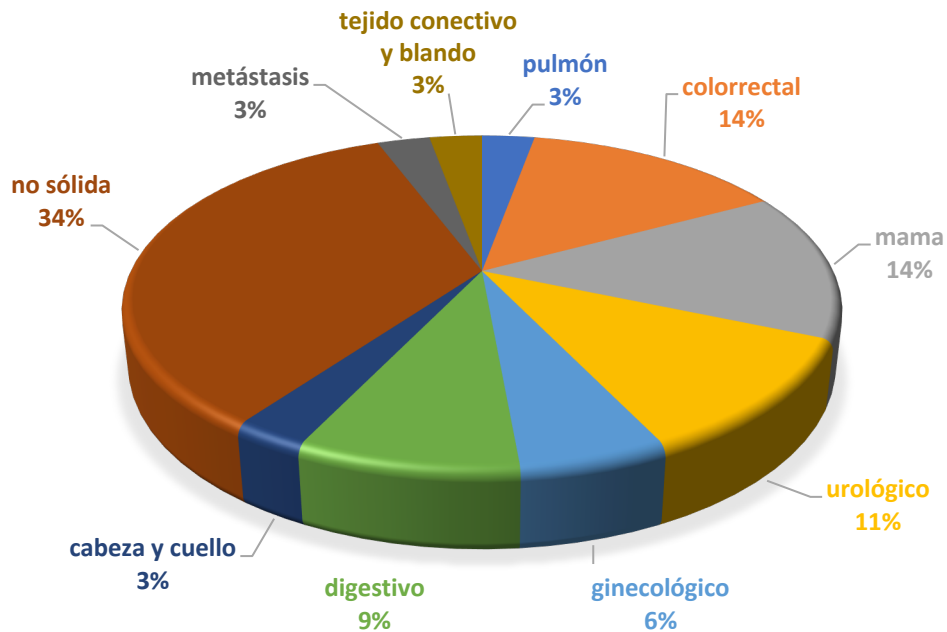


Figura 5: Proporción de cada tipo de neoplasia maligna respecto el total de los pacientes con diagnóstico de cáncer en los 2 años posteriores al debut de FA.

Estudiando el tipo de neoplasias no sólidas que desarrollaron los pacientes, encontramos 7 linfomas, 2 leucemias mieloides crónicas, 2 leucemias linfoides agudas y 1 mieloma múltiple (figura 6).

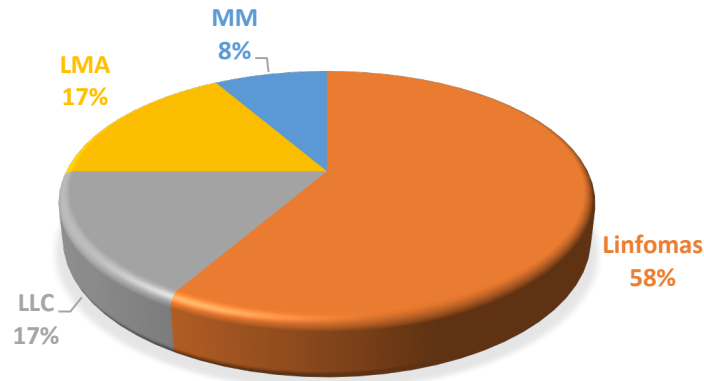


Figura 6: Distribución de los tipos de cánceres en el grupo de neoplasias no sólidas.

Respecto a la incidencia acumulada observada en nuestro estudio, ésta fue de 0,049 durante los dos años posteriores al debut de FA. Presentando los datos de otra manera, podemos decir que el número de neoplasias diagnosticadas en este periodo fue de 2,45 casos cada 100 personas/año. Además, se advirtió una mayor incidencia en los pacientes mayores de 65 años frente a los menores de esta edad (2,17 frente a 0,28 casos cada 100 personas/año). En la Figura 7, queda comparada la incidencia de cáncer encontrada en nuestro estudio en este periodo y la incidencia en España en el año 2012 notificada por la SEOM<sup>62</sup> (Sociedad Española de Oncología Médica) según los grupos de edad. Las diferencias halladas en las incidencias de ambas poblaciones fueron significativas (tabla 4).

Tabla 4: Incidencia de cáncer en un año en España (2012) y en el estudio.

	España	CHGUV	P-value
Incidencia de Cáncer	215.534 (0,0046)	17,5 (0,024)	<0,001

CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Test estadístico Chi<sup>2</sup>.

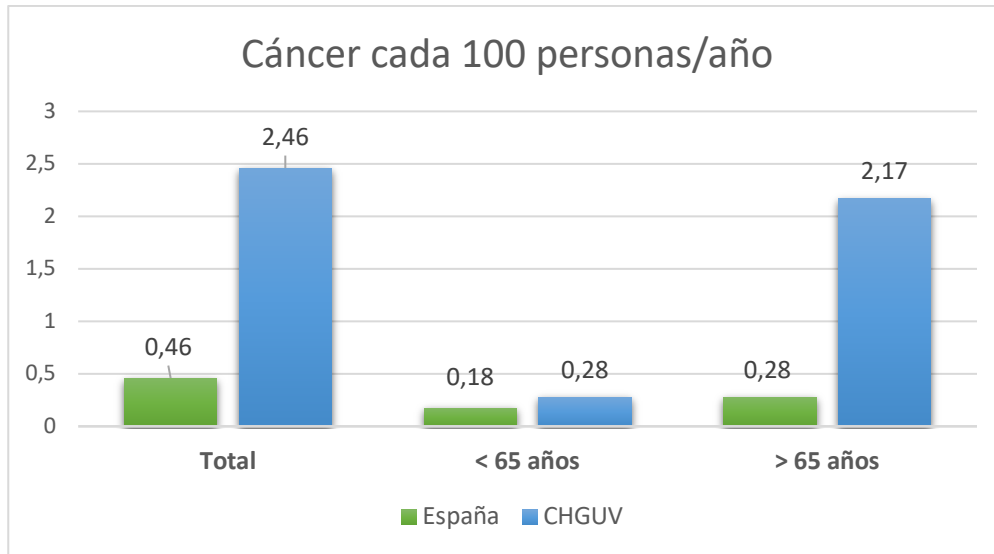


Figura 7: Incidencia de cáncer según la edad en España en 2012 y en los dos años posteriores al debut de la FA en nuestro estudio. CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

En la Figura 8 se representa el porcentaje de diagnósticos que supuso cada tipo de cáncer respecto del total en España en el año 2012 y en los 2 años posteriores al debut de la FA en nuestro estudio. Es importante reseñar que, en la categoría de cáncer no sólido en España, la SEOM sólo incluyó el linfoma no Hodgkin.

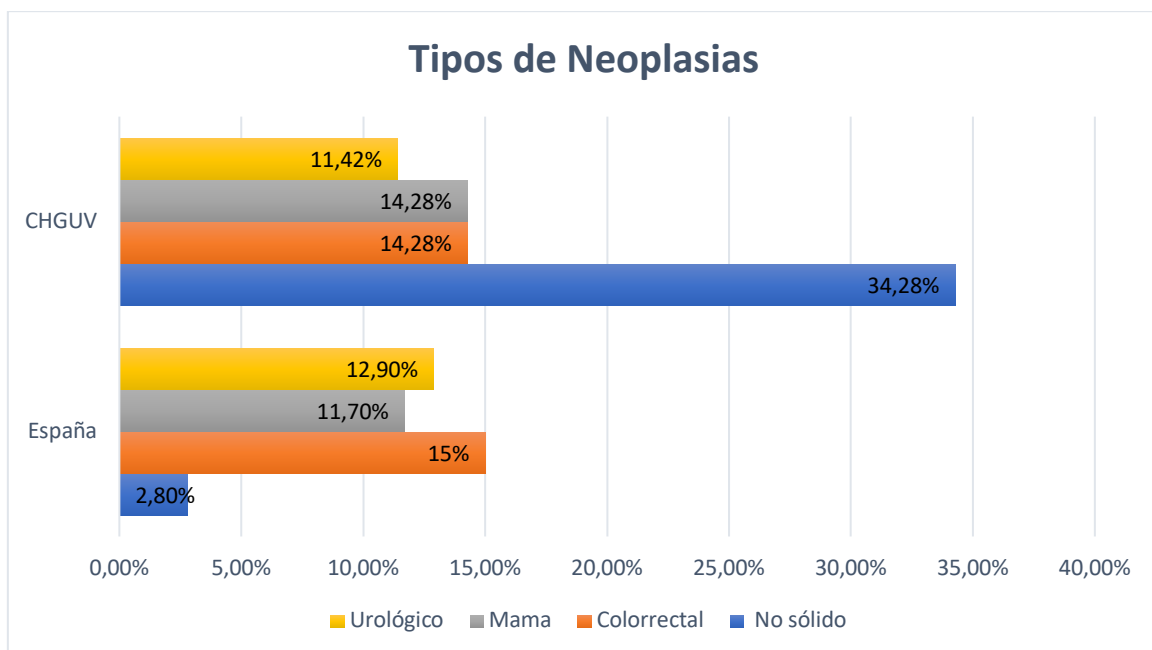


Figura 8: Proporción de cada tipo de cáncer diagnosticado respecto del total en España en el año 2012 y en CHGUV durante los 2 años posteriores al debut de FA. CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

## 6.2. Características basales de los pacientes sin cáncer y con cáncer.

En la Tabla 5 quedan reflejadas las características demográficas, los factores de riesgo cardiovascular, las comorbilidades y los antecedentes cardiovasculares de los pacientes que presentaron cáncer y los pacientes que no lo presentaron.

Atendiendo a las características demográficas, observamos que la edad media de los pacientes con cáncer en el periodo de estudio ( $78,68 \pm 12,75$ ) fue mayor que la presentada por aquellos que no padecían dicha condición ( $74,14 \pm 12,73$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Atendiendo a los pacientes con más de 65 años, observamos que este grupo representó el 88,57% de los pacientes con cáncer, mientras que en los pacientes sin cáncer representó el 79,17%. Por otra parte, y siendo más concretos con los grupos de edad, podemos comprobar que en ambos grupos el rango de edad más frecuente es aquel comprendido entre los 75 y los 85 años, representando el 36,63% de los pacientes sin cáncer y el 45,71% de los pacientes con cáncer en el periodo de estudio (tabla 5 y figura 9).

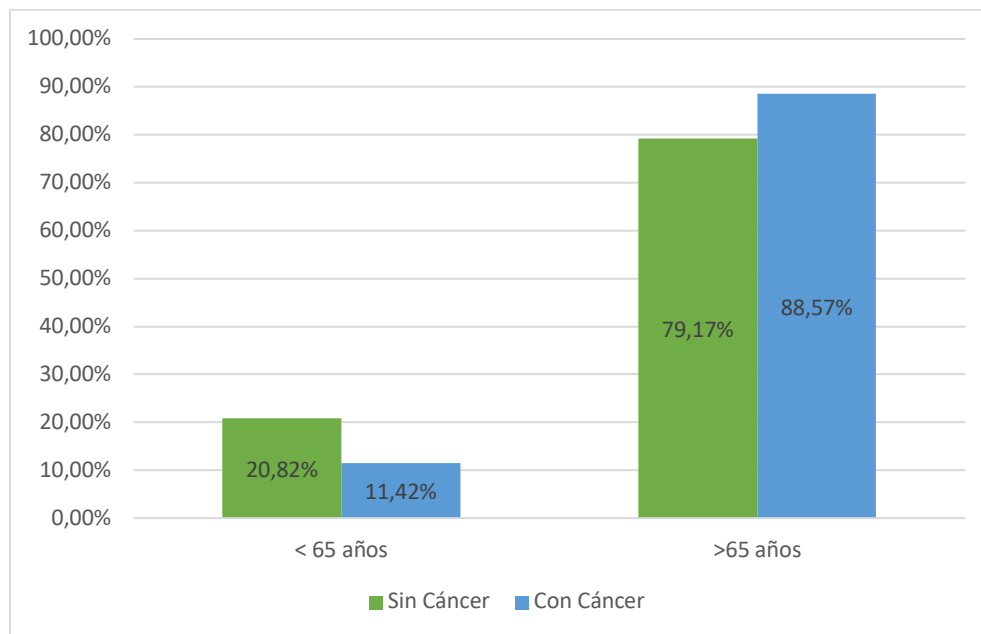


Figura 9: Proporción de pacientes con menos o más de 65 años en los pacientes sin cáncer y con diagnóstico de cáncer durante los dos años posteriores al del debut de la FA.

Respecto al sexo, las mujeres se mostraron como el colectivo mayoritario en ambos grupos, representando el 61,74% de los pacientes sin cáncer y el 65,71% de los pacientes con cáncer en el periodo de estudio (careciendo esta diferencia de significación estadística) (tabla 5).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, las mayores diferencias se encontraron en la presencia de diabetes mellitus, siendo esta condición un 7,17% más frecuente en los pacientes sin cáncer (35,74% frente a 28,57%). Por otra parte, el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en ambos grupos fue la HTA, siendo también más prevalente en los pacientes sin cáncer (77,25% frente a 71,43%). Ambas diferencias no presentan significación estadística (tabla 5).

Haciendo referencia a las comorbilidades, la únicas que fueron más frecuentes en los pacientes con cáncer respecto a los pacientes sin cáncer fueron el EPOC (11,42% frente a 8,56%) y las enfermedades reumatológicas autoinmunes (5,71% frente a 5,16%), careciendo estas diferencias de significación estadística (tabla 5).

Por último, en relación con los antecedentes cardiovasculares, la arteriopatía, el ACV y la IC fueron más frecuentes en los pacientes sin cáncer, mientras que el IAM, el sangrado y la cardiopatía aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente no significativas (tabla 5).

Tabla 5: Características basales de los pacientes sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índice (n=35) (4,91%)	p-value
Características demográficas			
*Edad	74,14 +/- 12,73	78,68 +/- 12,75	0,039
<65 años	141 (20,82)	4 (11,43)	0,178
65-74 años	158 (23,33)	5 (14,28)	0,213
75-85 años	248 (36,63)	16 (45,71)	0,278
>85 años	130 (19,20)	10 (28,57)	0,173



VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índice (n=35) (4,91%)	p-value
Sexo	F: 418 (61,74) M: 259 (38,26)	F: 23 (65,71) M: 12 (34,28)	0,723
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
HTA	523 (77,25)	25 (71,43)	0,414
DM	242 (35,74)	10 (28,57)	0,470
Tabaquismo	74 (10,93)	3 (8,57)	1,000
Obesidad	55 (8,12)	2 (5,71)	1,000
Dislipemia	279 (41,21)	13 (37,14)	0,633
Alcohol	13 (1,92)	0 (0)	0,408
<b>Comorbilidades</b>			
SAHS	21 (3,10)	0 (0)	0,290
EPOC	58 (8,56)	4 (11,42)	0,535
Insuficiencia Renal	70 (10,33)	1 (2,86)	0,242
Insuficiencia Hepática	7 (1,03)	0 (0)	1,000
Enf. Reumatológicas	35 (5,16)	2 (5,71)	0,702
EII	2 (0,29)	0 (0)	0,747
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>			
Arteriopatía	36 (5,31)	0 (0)	0,249
IAM	55 (8,12)	4 (11,42)	0,522
ACV	65 (9,6)	2 (5,71)	0,764
Sangrado	23 (3,57)	2 (5,71)	0,467
FEVI previa baja	15 (2,21)	0 (0)	0,373
Cardiopatía	33 (4,87)	3 (8,57)	0,413
ICC	100 (14,77)	3 (8,57)	0,459
Mc. Valv. Mitral	60 (8,86)	2 (5,71)	0,760
Mc. Valv. Aortica	49 (7,23)	4 (11,42)	0,321
Mc. Dilatada	11 (1,70)	0 (0)	0,447
Mc. Isquémica	47 (6,94)	5 (14,28)	0,169
Mc. Hipertrofica	28 (4,34)	0 (0)	0,219

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índex (n=35) (4,91%)	p-value
Mc. Hipertensiva	12 (1,86)	0 (0)	0,427
<i>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc</i>	3,61 +/- 1,70	3,49 +/- 1,60	0,672

HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; SAHS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; ACV: Accidente Cerebrovascular; FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; IC: Insuficiencia Cardíaca; Mc: Miocardiopatía; \*Se señala de esta manera las variables con significación estadística. Test estadísticos Chi<sup>2</sup>, Test exacto de Fisher y T-Student.

### 6.3. Comparación entre la presentación clínica y analítica en Urgencias de los pacientes sin cáncer y con cáncer.

En lo que respecta a la presentación clínica, los pacientes con cáncer padecieron con más frecuencia dolor torácico (25,71% frente a 22,30%), IC (34,28% frente a 26,44%) e inestabilidad hemodinámica (2,86% frente a 1,18%). Mientras que entre los pacientes sin cáncer fue más frecuente observar síncope (3,69% frente a 2,86%) y palpitaciones (32,64% frente a 14,28%), siendo esta última presentación la única cuya diferencia presenta significación estadística ( $p < 0,05$ ) (tabla 6).

Estudiando el tipo de FA, comprobamos que la FA paroxística fue la forma de presentación más frecuente de esta arritmia en ambos grupos, presentándose en el 36,77% de los pacientes sin cáncer y en el 34,28% de los pacientes con cáncer. (sin tener en cuenta aquellos casos en los que se desconocía la duración de los episodios de arritmia, la cual fue clasificada como FA de cronología incierta). Dicho de otra forma, en ambos grupos lo más frecuente fue que los pacientes padecieran la arritmia durante menos de 48h (tabla 6).

Tabla 6: Presentación clínica en Urgencias de los pacientes sin cáncer y con cáncer

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índice (n=35) (4,91%)	p-value
Asintomáticos	52 (7,68)	3 (8,57)	0,746
Dolor torácico	151 (22,30)	9 (25,71)	0,678
*Palpitaciones	221 (32,64)	5 (14,28)	0,025
IC	179 (26,44)	12 (34,28)	0,329
EAP	25 (3,69)	1 (2,86)	1,000
Mareo	113 (16,69)	6 (17,14)	1,000
Astenia	51 (7,53)	1 (2,86)	0,504
Síncope	25 (3,69)	1 (2,86)	1,000
FA paroxística	249 (36,77)	12 (34,28%)	0,765
FA persistente	167 (24,66)	6 (17,14%)	0,311
FA cronología incierto	261 (38,55)	17 (48,57%)	0,236
FC alterada	482 (71,19)	23 (65,71)	0,486
PAS alterada	250 (36,92)	9 (25,71)	0,178
SpO <sub>2</sub> baja	98 (14,47)	6 (17,14)	0,663
Inestable	8 (1,18)	1 (2,86)	0,381

IC: Insuficiencia Cardíaca; EAP: Edema Agudo de pulmón; FC: Frecuencia Cardíaca; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; SpO<sub>2</sub>: Saturación de Oxígeno; \*Se señala de esta manera las variables con significación estadística. Test estadísticos Chi<sup>2</sup> y Test exacto de Fisher.

Se dispuso de valores analíticos durante la atención en el servicio de Urgencias en el 85% de los pacientes. En ellos, no existieron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Cabe mencionar que los valores de PCR tendieron a ser más elevados en los 26 pacientes con cáncer en los que estuvo disponible la determinación ( $3,96 \pm 9,20$ ) en comparación con aquellos de los 440 pacientes sin cáncer ( $2,64 \pm 5,09$ ), y que los valores de los demás parámetros tendieron a ser superiores en los pacientes sin cáncer respecto a los pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna (tabla 7).

Tabla 7: Presentación analítica de los pacientes sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índice (n=35) (4,91%)	p-value
Hb	13,21 ± 1,99	13,15 ± 1,97	0,742
Leucocitos	11.010,86 ± 17.137,6	10.274 ± 5.148,31	0,823
Plaquetas	217.201,74 ± 76087,76	214.800 ± 54.369,89	0,888
Urea	59,58 ± 160,24	48,34 ± 21,75	0,726
Creatinina	1,35 ± 5,76	0,94 ± 0,28	0,715
Glucosa	134,99 ± 56,60	119,32 ± 38,38	0,171
PCR	2,64 ± 5,09	3,96 ± 9,20	0,222
Troponina 1	0,11 ± 0,5	0,09 ± 0,09	0,866

HB: Hemoglobina; PCR: Proteína C Reactiva. Test estadístico T-Student.

#### 6.4. Comparación entre la asistencia dada en el servicio de Urgencias a los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer

En el primer episodio de FA que sufrieron los pacientes sin cáncer, el 1,77% fueron tratados con CVE, siendo efectivas el 83,33% de estas. Por otro lado, los pacientes con cáncer no fueron sometidos a este tratamiento. En cuanto a la CVF, también fue más empleada en los pacientes sin cáncer (14,03% frente a 11,42%) y más efectiva (85,26% frente a 75%) respecto a los pacientes con neoplasia maligna. Al mismo tiempo, los pacientes con cáncer requirieron en un mayor porcentaje la administración de flecainida, betabloqueantes y digoxina. Sin embargo, estas diferencias comentadas entre ambos grupos no presentaron significación estadística (tabla 8).

Tabla 8: Asistencia médica dada en el servicio de Urgencias a los pacientes sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índex (n=35) (4,91%)	p-value
CVE	12 (1,77)	0 (0)	0,427
CVE efectiva	10 (1,47)	0 (0)	0,469
CVE no efectiva	2 (0,29)	0 (0)	0,747
CVF	95(14,03)	4 (11,42)	0,664
CVF efectiva	81 (11,96)	3 (8,57)	0,544
CVF no efectiva	14 (2,06)	1 (2,86)	0,751
CV espontánea	124 (18,31)	4 (11,42)	0,300
Amiodarona	109 (16,10)	3 (8,57)	0,340
Flecainida	17 (2,51)	2 (5,71)	0,251
Betabloqueantes	209 (30,87)	14 (40)	0,266
Digoxina	160 (23,63)	11 (31,42)	0,311

CVE: Cardioversión Eléctrica; CVF: Cardioversión Farmacológica; CV espontánea: Cardioversión Espontánea. Test estadísticos  $\chi^2$  y Test exacto de Fisher.

### 6.5. Comparación entre la asistencia médica dada durante el ingreso y al alta a los pacientes sin cáncer y con cáncer.

En relación con la asistencia médica durante el ingreso, los pacientes sin cáncer requirieron en un porcentaje mayor ser ingresados en Cardiología (6,94% frente a 2,86%), siendo esta diferencia no significativa estadísticamente. Por el contrario, los pacientes con cáncer necesitaron ingresar en el servicio de Medicina Interna en un porcentaje mayor respecto a los pacientes sin esta patología (20% frente a 8,56%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,0248$ ) (tabla 9).

Atendiendo al tratamiento prescrito al alta, los pacientes con cáncer precisaron en un mayor porcentaje amiodarona y diuréticos, mientras que en los pacientes sin cáncer fue más

frecuente la prescripción de flecainida, betabloqueantes, digoxina y HBPM. (estas diferencias carecen de significación estadística) (tabla 9).

Tabla 9: Asistencia médica dada durante el ingreso y al alta a los pacientes sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índex (n=35) (4,91%)	p-value
Observación	311 (45,93)	17 (48,57)	0,862
Valor. Cardiología	93 (13,73)	3 (8,57)	0,862
Ecocardiografía	49 (7,23)	2 (5,71)	1,000
Sintrom	351 (51,84)	15 (42,85)	0,386
NACO	17 (2,51)	2 (5,71)	0,251
Alta	527 (77,84)	26 (74,28)	0,677
Amiodarona	85 (12,55)	5 (14,28)	0,793
Flecainida	15 (2,21)	0 (0)	0,373
Betabloqueantes	302 (44,6)	14 (40)	0,728
Digoxina	68 (10,04)	2 (5,71)	0,565
HBPM	191 (28,21)	7 (20)	0,338
Diuréticos	164 (24,22)	11 (31,42)	0,320
*MIN	58 (8,56)	7 (20)	0,033
Cardiología	47 (6,94)	1 (2,86)	0,504

Valor. Cardiología: Valoración cardiología; NACO: Nuevos Anticoagulantes Orales; HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular; MIN: Medicina Interna; \*Se señala de esta manera las variables con significación estadística. Test estadísticos Chi<sup>2</sup> y Test exacto de Fisher.

### 6.6. Comparación entre la necesidad de cardioversión posterior por parte de los pacientes sin cáncer y con cáncer.

Los pacientes sin cáncer necesitaron en un porcentaje mayor tratamiento mediante CVE después del episodio índex (12,11%), en comparación con los pacientes con cáncer (5,71%). Sin embargo, dicha CVE fue un 13,42% más efectiva en este último grupo. Además, los

pacientes sin cáncer precisaron de una segunda CVE en un porcentaje mayor respecto a los pacientes con dicha enfermedad (3,84% frente a 2,86%). Es importante indicar que dichas diferencias comentadas no presentaron significación estadística (tabla 10).

Tabla 10: Necesidad de Cardioversión posterior al episodio índice en los pacientes sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índice (n=35) (4,91%)	p-value
CVE1	82 (12,11)	2 (5,71)	0,416
CVE1 efectiva	71 (10,48)	2 (5,71)	0,567
CVE1 AApre	9 (1,33)	0 (0)	0,492
CVE1 AApost	74 (10,93)	2 (5,71)	0,571
CVE2	26 (3,84)	1 (2,86)	1,000
CVE2 efectiva	25 (3,70)	1 (2,86)	1,000

CVE1: Primera Cardioversión Eléctrica; CVE2: Segunda Cardioversión Eléctrica; CVE1 AApre: Antiarrítmicos previos a la primera cardioversión eléctrica; CVE1 AApost: Antiarrítmicos posteriores a la primera cardioversión eléctrica. Test estadístico Test exacto de Fisher.

### 6.7. Comparación entre la aparición de complicaciones médicas después del episodio índice entre los pacientes sin cáncer y con cáncer.

Analizando el seguimiento de los pacientes, observamos que los pacientes con cáncer acudieron en un 13,97% más a urgencias que aquellos pacientes sin dicha enfermedad. También, estos pacientes necesitaron en un porcentaje mayor la hospitalización (37,14% frente a 27,76%) y el ingreso por IC (25,71% frente a 20,97%). Además, en este mismo grupo fue más frecuente la muerte (54,28%) respecto a los pacientes sin cáncer (36,04%), siendo esta la única diferencia con significación estadística (tabla 11).

Por el contrario, las complicaciones que fueron más frecuentes en los pacientes sin cáncer fueron las recidivas y la hemorragia mayor (ambas sin significación estadística) (tabla 11)

Tabla 11: Complicaciones médicas posteriores al episodio índice en los pacientes sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índice (n=35) (4,91%)	p-value
Recidiva	65 (9,60)	2 (5,71)	0,764
Urgencias	389 (57,45)	25 (71,42)	0,116
Ingreso IC	142 (20,97)	9 (25,71)	0,525
Hospitalización	188 (27,76)	13 (37,14)	0,249
*Fallecimiento	244 (36,04)	19 (54,28)	0,032
Hemorragia mayor	46 (6,79)	1 (2,86)	0,722
Hemorragia menor	52 (7,68)	5 (14,28)	0,190
Embolismo	54 (7,97)	3 (8,57)	0,754

IC: Insuficiencia Cardíaca; \*Se señala de esta manera las variables con significación estadística. Test estadísticos Chi<sup>2</sup> y Test exacto de Fisher.

### 6.8. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante para determinar si ciertas variables suponían un factor de riesgo de desarrollar cáncer en los dos años posteriores al debut de la FA de forma independiente respecto al resto de factores. En la variable de factores de riesgo cardiovascular, se incluyeron la HTA, la DM y la dislipemia.

Tabla 12: Análisis multivariante de aparición de cáncer en los 2 años posteriores al debut de la FA.

VARIABLE	B	Sig	Exp (B)	IC inferior	IC superior
Palpitaciones	-1,085	0,030	0,338	0,127	0,902
Creatinina	-0,955	0,038	0,385	0,156	0,949
Edad	0,528	0,357	1,695	0,551	5,212

VARIABLE	B	Sig	Exp (B)	IC inferior	IC superior
Sexo	0,343	0,380	1,409	0,656	3,027
Tabaquismo	0,022	0,973	1,022	0,285	3,666
FRCV	-0,177	0,712	0,838	0,328	2,139
PCR	0,240	0,549	1,272	0,580	2,789

B: Parámetro estimado; SE: Error Estándar; Wald: Prueba de Wald; gl: Global; Sig: Significación del valor P; Exp (B): Estimación de la Odds ratio (Hazard Ratio); IC inf: Intervalo de Confianza inferior al 95% para Exp (B); IC sup: Intervalo de Confianza superior al 95% para Exp (B). FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular. Test estadístico Regresión lineal binaria.

A través de este análisis, identificamos como factor de riesgo independiente la ausencia de palpitations en el primer episodio de FA o, dicho de otra manera, la ausencia de síntomas típicos durante el debut de la arritmia. ( $p < 0,05$ ). Por otra parte, se observó que los pacientes que no desarrollaron cáncer presentaron niveles de creatinina más alterados que los pacientes con condición oncológica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Respecto a las demás variables estudiadas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 12).

## 7. Discusión

### 7.1 Incidencia de cáncer en los pacientes con primer diagnóstico de FA.

El hallazgo más relevante en nuestro estudio ha sido detectar una inusualmente elevada incidencia de cáncer en los pacientes con primer diagnóstico de FA. En concreto, el 9,55% de los pacientes de nuestro estudio desarrollaron algún tipo de neoplasia maligna y el 4,91% lo desarrollaron durante los dos años posteriores al episodio índex. Estos datos se traducen en una incidencia acumulada (IA) de 0,095 en la totalidad del estudio y una IA de 0,049 en los dos años posteriores al debut de la FA.

Estos resultados pueden ser comparados con aquellos que nos reporta la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en el Informe de las cifras de cáncer en España publicadas en el año 2014<sup>64</sup>, en el cual dejan constancia de la IA del año 2012. En este último año, notificaron un total de 215.534 nuevos casos de cáncer, considerando la población española en 46.771.000 habitantes. Dicho de otra manera, en 2012 (año incluido en nuestro estudio) la IA de cáncer en España fue de 0,46 casos cada 100 personas/año, mientras que la IA en nuestro estudio fue de 2,45 casos cada 100 personas/año en los dos años posteriores al debut de la FA y de 1,91 casos cada 100 personas/año durante todo el estudio, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Es importante indicar que en ambos estudios no se incluyeron los cánceres de piel no melanoma, los cuales elevarían en gran número la incidencia.

Apenas existen estudios similares al nuestro. Apoyando los resultados de nuestro trabajo y encontrando conclusiones semejantes, Ostenfeld et al<sup>58</sup> realizó un estudio de cohortes de toda la población de Dinamarca con primer diagnóstico de FA entre los años 1980-2011. En este estudio, identificaron a través del Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca a 269.742 pacientes que cumplían dicha condición y vincularon sus datos al Registro Danés de Cáncer para conocer su estado oncológico durante el periodo de estudio (excluyendo también a los cánceres de piel no melanoma). Aplicando este registro, encontraron un total de 37.869 pacientes que desarrollaron cáncer en los años posteriores al diagnóstico de FA y más concretamente 6.656 lo hicieron en los 3 meses siguientes. Haciendo uso de estos datos, compararon la incidencia de cáncer observada en los pacientes con debut de FA, con la

esperada en base a la incidencia de cáncer en la población danesa. Es por ello por lo que, al igual que hemos observado en nuestro estudio, encontraron una incidencia elevada de cáncer en los años posteriores al debut de la FA, presentando una IA de 0,025 a los 3 meses del diagnóstico (incidencia esperada de 0,0048) y una IA del total del estudio de 0,14 (incidencia esperada de 0,1). En conclusión, observaron que los pacientes con FA de nueva aparición presentaban una probabilidad notablemente mayor de diagnóstico de cáncer dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico de la arritmia, mientras que después de este tiempo, el riesgo relativo de cáncer fue solo modestamente elevado.

No obstante, cabe destacar una diferencia importante referente a la selección de la muestra entre nuestro estudio y el realizado por Ostfeld et al<sup>58</sup>. En este último, además de incluir a pacientes con primer diagnóstico de FA, se incluyeron un 10% pacientes con flutter auricular; además de utilizar criterios de exclusión menos estrictos que en nuestro estudio. Por una parte, en nuestro trabajo se excluyeron aquellos diagnósticos de FA que presentasen algún factor precipitante de la arritmia y sólo fueron seleccionados para el estudio aquellos pacientes cuyo motivo principal de asistencia al servicio de urgencias fuese la misma arritmia. Además, se exigió que tuviesen un diagnóstico electrocardiográfico de FA, siendo este último criterio esencial para garantizar el correcto diagnóstico de la arritmia. Por el contrario, en dicho trabajo los pacientes fueron seleccionados a través del Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca. Este hecho supone una menor exactitud en la selección de la muestra alterando el número de diagnósticos de FA. El estudio estuvo muy sesgado ya que al menos la mitad de los pacientes sólo fueron contabilizados si ingresaban en el hospital, no disponiendo de datos (en los 15 primeros años) de pacientes ambulatorios o diagnosticados en el servicio de urgencias. Además, el dato que resta especialmente valor a sus hallazgos es que incluyeron como primer diagnóstico de FA aquellos episodios detectados durante un estudio diagnóstico de cáncer. Este diagnóstico simultáneo no permite discriminar si la exposición a la FA precedía al cáncer y, por lo tanto, ha influido lógicamente aumentando la incidencia en su estudio en los primeros meses tras el debut de la FA.

Por otro parte, otro estudio que también coincide con los resultados de nuestro trabajo es el realizado por Saliba W et al.<sup>59</sup> La muestra del estudio fue tomada de dos grandes estudios de casos y controles prospectivos basados en la población: Estudio de Cáncer de Mama en el

Norte de Israel (BCNIS, n=11.608) y la Epidemiología Molecular del cáncer Colorrectal (MEECC, n=8,383), incluyendo un total de 19.991 pacientes (9.264 casos y 10.727 controles). Se identificó a través del registro de enfermedades crónicas CHS un antecedente de FA previo en 352 (3,8%) casos y 538 (5%) controles. Bajo un enfoque de casos y controles se utilizaron estos datos para estudiar la FA previa al diagnóstico de cáncer como un factor de riesgo. Para ello, se utilizaron modelos de regresión logística para estimar el Odds ratio del cáncer asociado con FA previa. Al tener en cuenta el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de FA y el de cáncer, observaron un aumento no significativo de riesgo de 1,85 veces (OR=1,85 (IC 95%, 0,98-3,49)) de ser diagnosticado de una neoplasia maligna en el transcurso de los 3 meses posteriores al debut de la arritmia. Con todo ello, concluyeron que la probabilidad de padecer cáncer en los 3 primeros meses del diagnóstico de FA fue de 2,11 y de 0,78 después de dicho periodo.

Sin embargo, en este mismo estudio la presencia de un antecedente de FA previo se asoció significativamente con un menor riesgo de cáncer, con una OR ajustada=0,77 (IC del 95%, 0,65-0,91). Estos resultados difieren de los hallazgos que sugieren nuestro estudio, ya que la incidencia de cáncer en nuestro trabajo fue más alta que la esperada en la población española que no padece dicha arritmia durante los 5 años de seguimiento. Bien es cierto que en nuestro estudio, no podemos afirmar si esta condición supone un factor de riesgo o protector. Estas diferencias podrían ser explicadas debido a que en este trabajo sólo se tuvieron en cuenta neoplasias colorrectales y de mama, sin estudiar por ejemplo las neoplasias no sólidas; siendo éstas muy representativas en la incidencia de nuestro estudio. Además, la inexactitud de este trabajo a la hora de seleccionar los pacientes con inicio de FA puede haber alterado sustancialmente la incidencia de cáncer en la muestra, ya que obtuvieron dicha información mediante la consulta del registro de enfermedad crónica CHS sin exigir un diagnóstico electrocardiográfico de la arritmia. Es importante destacar que, la probabilidad de diagnóstico de cáncer durante los 3 meses posteriores al debut de la FA fue considerablemente más elevada que la encontrada en nuestro estudio, ya que en nuestro trabajo fue de 0,98 (siendo de 2,11 en el estudio de Saliba W et al.<sup>59</sup>). Esta diferencia puede ser explicada por varios motivos. En primer lugar, la prevalencia de los tipos de cáncer detectados en cada estudio ha sido distinta y por ende cada una de las neoplasias tiende a expresarse clínicamente en unos tiempos propios. Por otra parte, los estudios están realizados

en países diferentes y cada uno de ellos tiene unos protocolos de cribado y diagnóstico de cáncer propios. Por último, la estricta selección de nuestros pacientes en lo que respecta al primer diagnóstico de FA, es posible que haya influido en que las neoplasias que estuviesen desarrollando nuestros pacientes estuviesen en estadios muy precoces y que se manifestasen más tardíamente.

Otro estudio que también obtiene resultados similares a nuestro trabajo es el realizado por Conen et al<sup>60</sup>. Para ello, realizaron un estudio de cohortes prospectivo desde 1993 hasta 2014 contando con un total de 34.691 pacientes libres de FA. Durante el seguimiento, 1.476 pacientes debutaron con FA a lo largo del estudio y un 10% de éstos fueron diagnosticados de alguna neoplasia maligna posteriormente, siendo estos resultados muy similares a los de nuestro trabajo (9,55% en nuestro estudio). La incidencia de cáncer encontrada en los pacientes con y sin FA de nueva aparición fue de 1,4 y 0,8 por cada 100 personas-año de seguimiento respectivamente. Estos datos son similares a los de nuestro estudio en lo que respecta a la incidencia de cáncer en los pacientes con FA previa, ya que nuestros resultados fueron 1,91 diagnósticos de cáncer por cada 100 personas-año en todo el estudio. La incidencia de cáncer fue mayor durante los 3 primeros meses del debut de FA (3,8 por cada 100 personas-año) siendo esta asociación estadísticamente significativa. Más allá del año de la aparición de la arritmia, la asociación continuó siendo significativa, presentando una incidencia de 1,3 diagnósticos de cáncer por cada 100 personas-año.

Al igual que ocurre con los dos estudios anteriores, en este también se observó un especial aumento de incidencia de cáncer en los 3 meses posteriores al debut de FA con un respectivo descenso a partir de este periodo. Sin embargo, la incidencia de nuestro estudio en el mismo periodo fue relevantemente menor; en concreto de 0,47 casos de cáncer cada 100 personas-año. Otra diferencia importante y que puede explicar la disimilitud anteriormente comentada, puede deberse a la selección de los pacientes en dicho estudio. En éste, los pacientes con debut de FA fueron recogidos a través del reporte de éstos mediante la utilización de cuestionarios. Este hecho implica un sesgo de información importante que indudablemente afecta en los resultados de su estudio, a diferencia de la estricta y exhaustiva selección de la muestra que hemos llevado a cabo en nuestro trabajo. Por otra parte, sólo incluyeron mujeres, mientras que en nuestro trabajo se incluyeron ambos sexos. Este último

hecho puede haber afectado aumentando la incidencia de cáncer, ya que como podemos observar en los resultados de nuestro trabajo, del total de diagnósticos de cáncer detectados el 60,29% pertenecían a mujeres. No obstante, es relevante destacar que en nuestro estudio no encontramos una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la aparición de cáncer en los pacientes con debut de FA.

Por último, el único estudio cuyos resultados difirieron de aquellos observados en nuestro trabajo fue el realizado por Wassertheil-Smoller S et al <sup>61</sup>. Éste consistió en un análisis de cohortes prospectivo que contó con una población de 93.676 pacientes, exclusivamente mujeres posmenopáusicas seguidas durante 15 años. Por una parte, detectaron un 19% de aumento de riesgo de cáncer de mama invasivo entre las personas con FA. No obstante, observaron que al ajustar estos grupos según si habían sido tratados con glucósidos cardíacos o no, el riesgo de cáncer variaba significativamente. Por este motivo, estos autores sugirieron que el exceso de riesgo de cáncer de mama observado en los pacientes con FA se explicaba por el uso de fármacos de este tipo. Sin embargo, este estudio tiene graves deficiencias metodológicas a diferencia de nuestro trabajo, en el que no hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes que fueron tratados con digoxina y los que no en lo que se refiere al desarrollo de neoplasias malignas. En el estudio realizado por Wassertheil-Smoller S et al.<sup>61</sup> la muestra se componía únicamente por mujeres posmenopáusicas mientras que en nuestro trabajo se incluyeron ambos sexos. Además, el estudio se centró en la detección de cáncer de mama, desestimando las demás neoplasias desarrolladas por los pacientes, al contrario que en nuestro estudio. Por otra parte, la media de edad de la muestra era 7 años menor a la de nuestro trabajo ( $66,9 \pm 7,1$  frente a  $74,37 \pm 14,74$ ). Este último hecho puede explicar la ausencia de riesgo encontrada entre estas dos patologías debido a que, como informamos en nuestro estudio, la incidencia aumenta considerablemente a partir de los 65 años. Como informan en el mismo trabajo, es posible que incluyeran a pacientes sin FA en el grupo de FA, ya que los pacientes con debut de dicha arritmia fueron seleccionados mediante el autoreporte de los pacientes a través de cuestionarios y sin registro electrocardiográfico. Este hecho supone un indiscutible sesgo en la selección de la muestra y lógicamente ha repercutido en los resultados de su estudio. Con todo, consideramos que los datos aportados por éste deben ser contemplados con mucha precaución y futuros estudios habrán de realizarse para explicar el por qué de la discrepancia de estos resultados.



Valorando los resultados de nuestro estudio y teniendo en cuenta los de los anteriores, creemos que es razonable plantear la vigilancia de la aparición de cáncer en aquellas pacientes que se detecte un primer episodio de FA por el elevado riesgo oncológico respecto a la población general. Esta vigilancia sería de gran importancia para la salud pública, debido a que la detección precoz del cáncer mejoraría el pronóstico de los pacientes y supondría un menor coste económico para el sistema sanitario. Además, esta vigilancia cobraría mayor importancia años tras año debido al constante crecimiento de la prevalencia de ambas patologías.

## 7.2 Tipos de cáncer desarrollados por los pacientes con primer diagnóstico de FA.

Estudiando los tipos de neoplasias malignas desarrolladas por los pacientes de nuestro estudio y teniendo en cuenta todo el seguimiento, el cáncer más prevalente fue el cáncer colorrectal, presente en el 2,24% de la muestra. Siguiendo el orden de prevalencia, aparecieron el cáncer no sólido (2,10%), las neoplasias de mama y del aparato digestivo (ambas con un 1,12%).

Centrándonos en los dos años posteriores al debut de FA por su interés clínico en la detección precoz de neoplasias, encontramos que los cánceres que se diagnosticaron con más frecuencia en este periodo fueron las neoplasias no sólidas, representando el 34,28% de los diagnósticos en este periodo. Entre éstas, se detectaron linfomas, leucemias linfoides crónicas, leucemias mieloides agudas y un mieloma múltiple. Las neoplasias colorrectales y de mama fueron las segundas en frecuencia con un porcentaje marcadamente inferior respecto a las primeras, ambas con un 14,28%.

Nuestros hallazgos pueden ser comparados con los reportados por el SEOM<sup>62</sup> en el informe emitido en el 2014 respecto a la incidencia de cáncer en España en el año 2012 (año incluido en nuestro estudio). En este año, notificaron como cáncer más incidente en España el cáncer colorrectal, representando el 15% de todos los diagnósticos. Seguidamente, el cáncer de próstata se presentó como el segundo más incidente (12,9%). Haciendo referencia a los resultados obtenidos durante los dos años posteriores al debut de FA, podemos comprobar una incidencia similar en nuestro estudio y el resto de España respecto a estos tipos de neoplasias. En nuestro trabajo, el cáncer colorrectal supuso el 14,28% de los diagnósticos, mientras que el cáncer de próstata fue el 11,42%.

No obstante, observamos una gran diferencia en lo que se refiere a los diagnósticos de neoplasias no sólidas y de pulmón. Respecto a las primeras, el linfoma no Hodgkin supuso el 2,8% de los diagnósticos de cáncer en España. Esta diferencia puede ser explicada debido a que en nuestro estudio se incluyeron más patologías dentro del grupo de neoplasias no sólidas como las leucemias y otros tipos de linfomas, aunque bien es cierto que esta diferencia es muy marcada (34,28% frente a 2,8%). Por este motivo, es posible que la activación de sistemas proinflamatorios presentes tanto en la FA como en las neoplasias

malignas puedan estar implicadas en el desarrollo de estas dos patologías, haciendo necesario la realización de más estudios en este sentido para su aclaración. Por último, es patente también la diferencia en los diagnósticos de cáncer broncopulmonar, siendo muy inferior en nuestro estudio (2,85% frente a 12,4%). Este hecho podría deberse a la diferencia en las poblaciones estudiadas, ya que nuestro grupo de pacientes con cáncer era notablemente más reducido.

Otro estudio con el que encontramos diferencias respecto a los cánceres más incidentes en los pacientes con primer diagnóstico de FA es realizado por Ostensfeld et al<sup>58</sup>. En éste detectaron una mayor incidencia de neoplasias pulmonares y renales. No obstante, como se ha comentado anteriormente, en nuestro estudio fueron las neoplasias no sólidas y colorrectales. Bien es cierto, que en este trabajo también encontraron un aumento notable de riesgo de Linfoma de Hodgkin. Por otra parte, el 57% de los cánceres diagnosticados en los 3 meses posteriores al debut de FA presentaron metástasis. Esta proporción difiere en gran medida de nuestro estudio debido a que, durante el mismo periodo de tiempo, la detección de metástasis en los pacientes de nuestro trabajo fue del 14%. Este hecho podría justificarse debido a las diferencias en los cribados poblacionales, en las pruebas diagnósticas de cáncer utilizadas en los diferentes países, las variaciones en las listas de espera de los hospitales o por la simple diferencia en los tipos de cáncer detectados en los dos estudios. Además, como se ha comentado anteriormente, la selección estricta de la muestra de nuestro estudio puede traducirse en un estado oncológico más prematuro de los pacientes respecto a los del trabajo de Ostensfeld et al<sup>58</sup>.

Debido a las diferencias encontradas entre nuestro trabajo y los publicados por otros autores y a la escasez de trabajos de investigación en este ámbito, creemos que es necesario la realización de más estudios que clarifiquen estas discrepancias con el objetivo de poder dirigir de una manera más eficiente las posibles pruebas de detección de cáncer en los pacientes que debutan con una FA.

### **7.3 Variables clínicas específicas en la detección de pacientes con riesgo de desarrollo de cáncer.**

Atendiendo a la clínica presentada por los pacientes con debut de FA, nuestro estudio muestra que los pacientes que desarrollaron cáncer durante los dos años posteriores presentaron en menor medida palpitations en el primer episodio detectado de la arritmia. Por otro lado, en este mismo grupo a pesar de debutar con menor clínica, se encontró una mayor necesidad de ingreso en el servicio de Medicina Interna y un mayor porcentaje de fallecimientos respecto a los pacientes que no desarrollan neoplasias malignas en dicho periodo; presentando todos estos hallazgos significación estadística.

De acuerdo con la nueva Guía 2020 ESC sobre el diagnóstico y manejo de la FA<sup>1</sup>, la presentación clínica de esta arritmia se puede clasificar en dos tipos: Sintomáticos, aquellos que debutan con palpitations, disnea o presentan inestabilidad hemodinámica, y asintomáticos o silentes aquellos pacientes que no cumplen las condiciones anteriores. Asumiendo esta clasificación, podríamos sugerir que los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron cáncer presentaron una clara tendencia a manifestarse de forma asintomática o silente en el primer episodio de FA.

Por otra parte, al igual que el estudio realizado por Ostefeld et al<sup>58</sup>, no hemos detectado diferencias estadísticamente significativas respecto a la probabilidad de desarrollar cáncer en relación con el sexo o el género en los pacientes que debutan con FA. Sin embargo, a diferencia de los resultados de nuestro trabajo, dicho estudio sí encontró un mayor riesgo de cáncer en los pacientes que presentaban antecedentes de EPOC. Esta diferencia puede ser explicada por el mayor número de neoplasias de pulmón detectados en su estudio respecto el nuestro (12,4% frente a 2,85% %).

Asimismo, el mayor porcentaje de ingresos en el servicio de Medicina Interna y de fallecimientos en los pacientes que desarrollaron cáncer podría ser explicado por la propia condición oncológica de los pacientes y por lo tanto estos hechos eran esperables en nuestra investigación.



Con todo ello, debido a los hallazgos de nuestro trabajo, sugerimos un control oncológico más estricto en aquellos pacientes cuya presentación clínica del debut de la FA sea de tipo asintomático o silente. Además, debido a la ausencia de estudios realizados en este sentido, consideramos necesario plantear nuevos trabajos cuyo objetivo sea estudiar variables clínicas específicas que permitan detectar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas.

#### **7.4. Parámetros analíticos específicos en la detección de pacientes con riesgo de desarrollo de cáncer.**

En lo que respecta a las variables analíticas, no hemos detectado en el análisis univariado y multivariado ninguna variable relevante que permita diferenciar pacientes que van a presentar cáncer de los que no lo van a presentar, incluyendo pruebas de detección inespecífica de inflamación y daño miocárdico (troponinas, PCR o leucocitosis). Es importante destacar que esta falta de información pronóstica aportada por los parámetros analíticos fue hallada pese al esfuerzo realizado en la selección precisa de los pacientes, ya que se eliminaron del estudio a todos aquellos que presentasen un factor precipitante de la arritmia y que por ende pudiesen alterar los valores analíticos.

Nuestro estudio muestra que los pacientes que fueron diagnosticados de cáncer durante los 2 años posteriores al debut de FA mostraron una tendencia no significativa a presentar valores de PCR más elevados respecto a los pacientes que no desarrollaron neoplasias. Sin embargo, en este último grupo también se detectaron unos niveles de PCR por encima de los valores de normalidad. No obstante, otras variables de inflamación como la leucocitosis o de daño miocárdico, como las troponinas, se presentaron con valores más altos en los pacientes sin cáncer, careciendo todas estas diferencias de significación.

Estos resultados son respaldados por el estudio realizado por Gedikli et al<sup>49</sup>, en el cual a través de un estudio de casos y controles encontraron un aumento de dos a tres veces en los niveles de marcadores inflamatorios séricos (incluyendo PCR) en pacientes que padecían FA. Por lo tanto, podríamos suponer que los niveles elevados de dicho marcador en nuestra muestra están relacionados con la propia arritmia y además, éstos se han visto incrementados en el grupo que presentó cáncer por la inflamación sistémica que supone la condición oncológica.

Sin embargo, esta elevación de los marcadores de inflamación también podría explicarse por las enfermedades y condiciones concomitantes a la arritmia. Así es que el estudio realizado por Coppini R et al<sup>32</sup>, describieron un aumento de las citocinas proinflamatorias y de células inmunitarias relacionadas con la HTA. Comparando estos resultados con los de nuestro estudio, observamos que el 77,10% de los pacientes de nuestro trabajo padecían esta

condición; por lo cual también podría estar interviniendo en el aumento de los marcadores inflamatorios de nuestra muestra.

En lo que se refiere al valor pronóstico que implica el aumento de PCR en los pacientes, los estudios realizados por Zhou X et al.<sup>24</sup> y Harada M et al.<sup>50</sup> relacionaron el incremento de este marcador inflamatorio en los pacientes que padecían FA con un aumento de mortalidad. Estas observaciones podrían apoyar los resultados de nuestro estudio, ya que los pacientes que fueron diagnosticados de cáncer durante los dos años posteriores al debut de la FA presentaron una mortalidad y unos niveles de PCR más altos que los pacientes sin diagnóstico de neoplasia maligna. Bien es cierto, que esta proporción de fallecimientos seguramente se encuentre muy influenciada por la condición oncológica de los pacientes.

Estudiando otros valores analíticos no inflamatorios, los pacientes de nuestro estudio que no desarrollaron cáncer presentaron niveles de creatinina más elevados respecto a los pacientes con condición oncológica. Este hecho nos hace pensar que los pacientes de dicho grupo presentaban una función renal más deteriorada en el momento del debut de la arritmia. No obstante y a pesar de estos resultados, como se ha comentado anteriormente los pacientes sin cáncer presentaron un porcentaje de muerte menor respecto a los pacientes que desarrollaron cáncer.

Con todo, podemos concluir que los parámetros analíticos empleados en el servicio de Urgencias carecen de suficiente sensibilidad y especificidad para la detección precoz de cáncer en los pacientes con primer episodio detectado de FA. Hasta lo que alcanza nuestro conocimiento, todavía no se ha realizado ningún estudio que haya analizado las variables analíticas con este objetivo. En consecuencia, no podemos comparar nuestros resultados con trabajos previos. Por este motivo, consideramos necesario proponer la realización de estudios, posiblemente paramétricos, en los siguientes años enfocados en la detección de marcadores analíticos más específicos que puedan sugerir qué pacientes con debut de FA tienen un especial riesgo de desarrollar cáncer, debido a la creciente incidencia de ambas patologías.

### **7.5. Diferencias en otros eventos sucedidos durante el seguimiento en los pacientes con cáncer y sin cáncer.**

En lo que respecta al seguimiento, el único hallazgo significativo de nuestro estudio observado en los pacientes con primer episodio de FA ha sido detectar un mayor porcentaje de fallecimientos en los pacientes que desarrollaron cáncer respecto a los pacientes que no fueron diagnosticados de cáncer. No obstante, consideramos este evento esperable por el aumento de riesgo de muerte implícita en la condición oncológica.

Por otro lado, a pesar de observar una mayor tendencia de necesidad de acudir a urgencias, un mayor porcentaje de ingreso por IC y de hospitalizaciones en los pacientes que desarrollaron cáncer, estas diferencias carecieron de significación. En cuanto a la necesidad de hospitalización, es importante resaltar que sólo se tuvieron en cuenta aquellas cuya causa fuese cardiológica. Este hecho puede explicar la ausencia de significación en la diferencia de ambos grupos, ya que no se tuvo en cuenta las hospitalizaciones por otras causas como las oncológicas. No obstante, también podría deberse al reducido grupo de pacientes con cáncer a los dos años del diagnóstico de FA de nuestro estudio.

Por último, aunque las alteraciones sistémicas producidas por el cáncer nos habían hecho pensar en un probable mayor riesgo embólico y hemorrágico en este grupo, no hemos encontrado diferencias significativas respecto a los pacientes sin cáncer. Este hecho podría deberse por el incremento de riesgo en todos los pacientes producido por la propia FA.

## 7.6. Limitaciones

Entre las principales limitaciones presentes en nuestro estudio, encontramos la ausencia de un grupo sin exposición a FA para comparar la incidencia de cáncer, ya que nuestra base de datos está conformada por pacientes que acudieron al servicio de urgencias por sufrir esta arritmia. Por este motivo, hemos comparado la incidencia de nuestro estudio con la de la población española en el año 2012 reportada por la SEOM, siendo este uno de los años incluidos en nuestro estudio.

Por otro lado, el hecho de que la totalidad de nuestra muestra haya sido obtenida de los pacientes que acuden al servicio de urgencias, podría considerarse un sesgo de selección. Bien es cierto, que la gran mayoría de pacientes que debutan con FA y que acuden al hospital, son derivados al servicio de urgencias con el objetivo de realizar un tratamiento temprano de la arritmia. Este hecho nos hace pensar que la muestra es homogénea y representativa de la población. Además, otra característica relacionada con la selección de los pacientes del estudio y que puede considerarse una limitación viene derivada de que la totalidad de la muestra haya sido recogida de un solo hospital (monocéntrica). No obstante, interpretamos que esta posible limitación se reduce con el considerable tamaño muestral del trabajo (n=712).

Otra de las limitaciones de nuestro estudio podría ser el sesgo de información. Éste podría darse en nuestro estudio debido a que la información recogida de los pacientes se obtuvo de los informes clínicos del Servicio de Urgencias y de los diferentes servicios en los que fueron ingresados los pacientes. Por este motivo, es posible que en dichos informes se haya podido omitir algún antecedente clínico o analítico de los pacientes y por lo tanto alguna de las variables estudiadas hayan sido alteradas. 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 información recogida durante el seguimiento de los pacientes.

Por último, debido a que nuestro estudio realiza un seguimiento de los pacientes, es posible que alguno de ellos se haya perdido durante el mismo, ya sea porque el paciente haya acudido a otro hospital del que no disponemos acceso a su historia clínica resumida o por fallecimiento no registrado en la base de datos del hospital. Para intentar minimizar esta

limitación de nuestro estudio, se revisó el estado del paciente y la historia clínica resumida del paciente en Abucasis, además de excluir del estudio a aquellos pacientes que no se les pudiese seguir un mínimo de 2 años.

## 8. Conclusiones:

1.- Hemos encontrado una elevada incidencia de Cáncer en los pacientes con primer diagnóstico de FA respecto a la población general. En concreto, la incidencia anual de 2,45 casos cada 100 personas/año tras el debut de FA multiplica por 6.1 el riesgo en la población general española, siendo especialmente mas alta en los mayores de 65 años.

2.- Dentro de neoplasias malignas las más diagnosticadas en los 2 años posteriores el debut de la FA fueron las de tipo no sólidas (34,28%).

3.- No hemos detectado en el análisis univariado y multivariado ninguna variable relevante que permita diferenciar pacientes que van a presentar cáncer de los pacientes que no lo van a presentar, inclusive pruebas de detección inespecífica de inflamación/daño miocárdico como las troponinas, PCR o leucocitosis.

4.- Dentro de la evaluación de los pacientes con FA en su primer episodio detectado debería plantearse la vigilancia de la aparición de cáncer.

Es necesario la realización de estudios posteriores con el objetivo de esclarecer la relación entre estas dos patologías debido a que hoy en día se desconoce si existe una relación causal entre ambas condiciones o si simplemente ambas comparten los mecanismos fisiopatológicos implicados en su génesis.

## 9. Bibliografía

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020
2. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*. 2017;40(6):8-413.
3. Alireza Sepehri Shamloo, Nikolaos Dagres , Arash Arya GH. Atrial Fibrillation: a review of a modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med*. 2019;57(2).
4. Pérez-Villacastín J, Pérez castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol*. 2013;66(8):56-649.
5. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Española Cardiol*. 2014;67(4):69–259.
6. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018;72(3).
7. 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):47–837.
8. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: Practical applications. *Eur Heart J*. 2016;37(20):81–1573.
9. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest* [Internet]. 2018;154(6):34–1424.
10. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-1517.

11. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(5):40–1333.
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(6):321-332.
13. Kokubo Y, Matsumoto C. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2016; 25;80(12):2415-2422.
14. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Española Cardiol.* 2017;70(1):50.e1-50.e8.
15. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):72–965.
16. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke.* 2016;47(3):895-900.
17. Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician.* 2016;15;94(6):52-442.
18. Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(21):2381-2388.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(10):507-1467.
20. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):125-151.

21. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125(7):57-945.
22. McCallum CJ, Raja DC, Pathak RK. Atrial fibrillation: an update on management. *Aust Prescr*. 2019; 42(6):186-191.
23. Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195-200.
24. Zhou X, Dudley SC. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(2015):9-88.
25. 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;20(4):434-441.
26. 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):406-410.
27. Kristensen SL, Lindhardsen 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):84-477.
28. 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.
29. Engelman MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(20):92-2083.
30. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol*. 2012;35(3):6-180.
31. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm*. 2018;34(4):394-401.

32. Coppini R, Santini L, Palandri C, Sartiani L, Cerbai E, Raimondi L. Pharmacological Inhibition of Serine Proteases to Reduce Cardiac Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol.* 2019;10:1420.
33. 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).
34. Chen MC, Chang JP, Liu WH, Yang CH, Chen YL, Tsai TH et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102(7):5- 861.
35. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):43-230.
36. Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and Inflammatory Mechanisms and Targeted Therapy in Atrial Fibrillation: An Update. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(6):9-523-9.
37. Hadi HA, Alsheikh-Ali AA, Mahmeed WA, Suwaidi JM. Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. *J Inflamm Res.* 2010;3:75-97.
38. 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.
39. Van Wagoner DR, Chung MK. Inflammation, Inflammasome Activation, and Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2018;138(20):2243-2246.
40. Dai H, Wang X, Yin S, Zhang Y, Han Y, Yang N et al. Atrial Fibrillation Promotion in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2017 ;6(12):7-320.
41. Kim SC, Liu J, Solomon DH. The risk of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):5-1091.
42. Barnado A, Carroll RJ, Casey C, Wheless L, Denny JC, Crofford LJ. Phenome-Wide Association Studies Uncover a Novel Association of Increased Atrial Fibrillation in Male Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(11):1630-1636.

43. Aslam AK, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *Am J Ther.* 2001;8(4):5-303.
44. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5):97-489.
45. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Charlot M, Olesen JB et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.* 2012;33(16):64-2054.
46. Rhee TM, Lee JH, Choi EK, Han KD, Lee H, Park CS et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients with Severe Psoriasis: a Nationwide Population-based Study. *Sci Rep.* 2017;7(1):9-973.
47. Choi YJ, Choi EK, Han KD, Park J, Moon I, Lee E et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol.* 2019;25(22):2788-2798
48. Pattanshetty DJ, Anna K, Gajulapalli RD, Sappati-Biyyani RR. Inflammatory bowel "Cardiac" disease: Point prevalence of atrial fibrillation in inflammatory bowel disease population. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(5):9-325
49. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):7-193.
50. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79(3):495-502.
51. Yuan M, Zhang Z, Tse G, Feng X, Korantzopoulos P, Letsas KP et al. Association of Cancer and the Risk of Developing Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2019;9.
52. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):53-945.



53. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, Lock-Hansen M, Torp-Pedersen C, Gislason GH et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1105
54. Kattelus H, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study). *PLoS One*. 2018;13(10):205-454.
55. Galderisi M, Esposito R, Sorrentino R, Mura L, Santoro C, Tufano A. Atrial Fibrillation, Cancer and Echocardiography. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(1):20-894.
56. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Fung K, Amir E, Austin PC, Anderson GS et al. Association of Early-Stage Breast Cancer and Subsequent Chemotherapy With Risk of Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9): e1911838.
57. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A et al; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 383(14):1305-1316.
58. Ostfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e102861.
59. Saliba W, Rennert HS, Gronich N, Gruber SB, Rennert G. Association of atrial fibrillation and cancer: Analysis from two large population-based case-control studies. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190324.
60. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Buring JE et al. Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):96-389.
61. Wassertheil-Smoller S, McGinn AP, Martin L, Rodriguez BL, Stefanick ML, Perez M. The Associations of Atrial Fibrillation With the Risks of Incident Invasive Breast and Colorectal Cancer. *Am J Epidemiol*. 2017;185(5):372-384.



62. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):86-359.

## 10.- Anexos

### 10.1. Variables adicionales recogidas.

- Neoplasia benigna (registradas en la base de datos con el siguiente código): Cáncer broncopulmonar (1), cáncer colorrectal (2), cáncer de mama (3), cáncer urológico (4), cáncer ginecológico (5), cáncer piel no melanoma (6), melanoma (7), cáncer digestivo (8), cáncer cabeza y cuello (9), cáncer no sólido (10), metástasis (11), sin determinar (12), tumores cerebrales (13), tumores óseos (14) tejido conectivo y otros tejidos blandos (15), y médula ósea (16).
- Carga de FA previa:
  - Antecedentes de FA
  - Antecedentes de atención en urgencias por FA
  - Fecha de comienzo de la arritmia (variable cuantitativa discreta medida en formato de fecha dd/mm/aaaa)
  - Tipo de FA (variable cualitativa nominal)
  - CVE previa
  - Fecha de CVE (variable cuantitativa discreta medida en formato de fecha dd/mm/aaaa)
  - Efectividad de la CVE (1 efectiva y 0 no efectiva)
- Tipo de DM (variable cualitativa nominal codificada como 0,1 o 2),
- HbA1c (Hemoglobina glicosilada): La cifra referencia considerada fue a última tomada en los 6 meses previos al episodio índice.
- Tiempo de DM (variable cuantitativa continua medida en años)
- Tiempo de evolución del episodio, desde el inicio de los síntomas o detección de la FA medido en horas. (variable cuantitativa continua).
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (cuantitativa nominal continua medida en porcentaje)
- INR y su labilidad.
- Anticoagulación correcta en las 4 semanas previas al episodio (variable cualitativa nominal). Esta variable quedó codificada de la siguiente forma en la base de datos:

- Paciente no anticoagulado previamente (0)
  - Paciente anticoagulado con un 60% de INRs en rango terapéutico teniéndose en cuenta el episodio índice y las 4 semanas previas (1)
  - Paciente anticoagulado que no cumple las premisas previas (2)
- Destinación del paciente para seguimiento (Variable cualitativa dicotómica): Médico de cabecera, medicina interna, cardiología o arritmias.

### 10.2. Tablas adicionales.

En esta tabla quedan recogidas los parámetros analíticos tomados en el servicio de Urgencias como variables cualitativas dicotómicas para facilitar su estudio en el análisis multivariante.

Tabla 13: Presentación analítica de los pacientes sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Valores	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con cáncer 2 años posterior a episodio índice (n=35) (4,91%)	P-value
Presentación analítica en servicio de Urgencias				
Hemoglobina	Normal	475 (70,16%)	21 (60%)	0,257
	Alterada	202 (29,83%)	14 (40%)	
Leucocitos	Normal	490 (72,37%)	24 (68,57%)	0,699
	Alterada	187 (27,62%)	11 (31,42%)	
Plaquetas	Normal	590 (87,14%)	29 (82,85%)	0,441
	Alterada	87 (12,85%)	6 (17,14%)	
Urea	Normal	345 (50,96%)	19 (54,28%)	0,732
	Alterada	332 (49,03%)	16 (45,71%)	
Creatinina	Normal	438 (64,70%)	25 (71,43%)	0,1405
	Alterada	100 (14,77%)	2 (5,71%)	
Troponina	Normal	664 (98,07%)	35 (100%)	1,000
	Altos	13 (1,92%)	0 (0%)	
PCR		2,63 +/- 5,09	3,96 +/- 9,20	0,222

PCR: Proteína C Reactiva.

### 10.3. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

#### INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

#### - ANEXO 4 -

D<sup>a</sup>. Elena Rubio Gomis  
Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia

#### CERTIFICA

Este CEIm ha evaluado en su reunión de 27 de abril de 2017 el Estudio:

PROTOCOLO:	AQD-ACO-2017-01	Promotor	Aurelio Quesada Dorador
Título:	FIBRILACION AURICULAR EN URGENCIAS. PERFIL CLINICO-ECOCARDIOGRAFICO, FACTORES PRONOSTICOS Y EFECTOS DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS Y ESTRAGIAS TERAPEUTICAS		
I.P.:	Dr. Aurelio Quesada Dorador	Servicio/Unidad	Cardiología

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo versión final 2017 en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. Este CEIm concede la exención de la HIP y Consentimiento Informado, y cree que son adecuados la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio  
La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio  
El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.  
Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el servicio de Cardiología, como investigador principal el Dr. Quesada

#### COMPOSICIÓN DEL CEIm

##### Presidenta:

Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

##### Vocales:

Dr. Ernesto Bataller Alonso (Gerencia del CHGUV)  
Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)  
Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)  
Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)  
Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)  
Dña. Encarna Domingo Cebrián (Servicio de Estomatología)  
Dña. María Teresa Jareño Roglán (Unidad de Reanimación Cardiaca)  
Dr. Gustavo Juan Samper (Servicio de Neumología)  
Dra. Goitzane Marcaida Benito (Servicio de Análisis Clínicos)  
Dr. Antonio Martorell Aragonés (Unidad de Alergología)  
Dr. Javier Milara Payá (Servicio de Farmacia)  
D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)  
Dr. Enrique Ortega Gonzalez (Gerente CHGUV)  
Dr. Pedro Polo Martin (Pediatria Att Primaria)



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)  
Dra. M<sup>a</sup> José Safont Aguilera (Servicio de Oncología)  
Dña. Carmen Sarmiento Cabañes (Miembro independiente de la organización asistencial)

**Secretario:**

Dr. Elías Ruiz Rojo (Servicio de Farmacia – Atención Primaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/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 mayo de 2017

Fdo. Dra. Elena Rubio Gomis  
(Presidenta CEIC CHGUV)

# Estudio de las correlaciones entre la Fibrilación Auricular de reciente comienzo y la aparición de Cáncer

**Autor/** Carlos Rodríguez Pellicer.<sup>1</sup> **Director TFG /** Aurelio Quesada Dorador.<sup>1,2</sup> **Co-Director/** Francisco Javier Quesada Ocete.<sup>1,2</sup>  
 1. Universidad Católica de Valencia, San Vicente Mártir, Valencia, España.  
 2. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

## / HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- **Hipótesis:** Los pacientes que debutan con FA tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas.
- **Objetivo primario:** Estudiar la aparición de neoplasia maligna durante los 2 años posteriores al primer episodio de FA.
- **Objetivo secundario:** Estudiar las diferencias clínicas y analíticas entre los pacientes que presentan cáncer durante los 2 años posteriores al debut de FA y los pacientes que no llegan a desarrollar neoplasias malignas.

## / MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un seguimiento mínimo de 2 años a 712 pacientes atendidos en el servicio de Urgencias del CHGUV durante los años 2010-2015, tomando los datos clínicos y analíticos de éstos. La muestra se dividió en 2 grupos según su situación oncológica (677 sin cáncer y 35 con diagnóstico de cáncer durante los 2 años posteriores al debut de FA). En la figura 1 se representa el proceso de selección de la muestra.

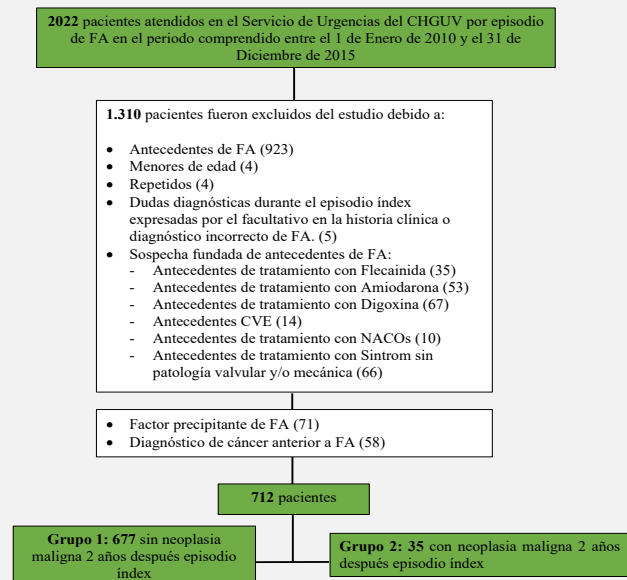


Figura 1: Diagrama de flujo, selección muestral. CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

## / CONCLUSIONES

1. Hemos encontrado una elevada incidencia de Cáncer en los pacientes con primer diagnóstico de FA respecto a la población general. En concreto, la incidencia anual fue 6.1 veces mayor a la observada en la población general española.
1. No hemos detectado en el análisis univariado y multivariado ninguna variable clínica o analítica relevante que permita diferenciar pacientes que van a presentar cáncer de los pacientes que no lo van a presentar.
2. Dentro de la evaluación de los pacientes con FA en su primer episodio detectado debería plantearse la vigilancia de la aparición de cáncer.
3. Es necesario la realización de estudios posteriores con el objetivo de estudiar la relación entre estas dos patologías

Conflicto de interés: Ninguno

## / RESULTADOS

De los 712 pacientes, 35 (4,91%) fueron diagnosticado de alguna neoplasia maligna durante los 2 años posteriores al debut de la FA (figura 2), con una incidencia anual de 2,45 casos cada 100 personas. Los cánceres más frecuentes fueron las neoplasias no sólidas (34,28%), seguidas de las neoplasias colorrectales y de mama (14,28% ambas)(figura 4). La incidencia de cáncer en España durante 2012 (año incluido en nuestro estudio) fue muy inferior a la de nuestra muestra<sup>1</sup> (figura 3). El grupo de cáncer presentó básicamente más edad ( $p < 0,05$ ) y su debut como FA se asoció a menos síntomas típicos (palpitaciones)( $p < 0,05$ ). La tasa de mortalidad fue mayor como era previsible en el grupo que desarrollo cáncer ( $p < 0,05$ ), pero sin diferencias significativas en el resto de eventos cardiovasculares evaluados (tabla 1).

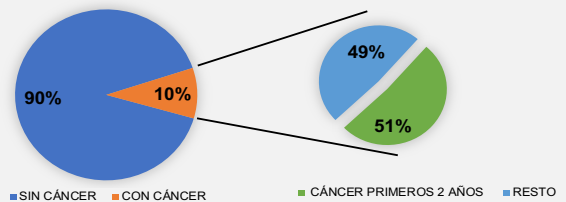


Figura 2: Proporción de incidencia de cáncer en los pacientes con primer episodio de FA atendidos en el servicio de urgencias del hospital CHGUV entre los años 2010-2015.

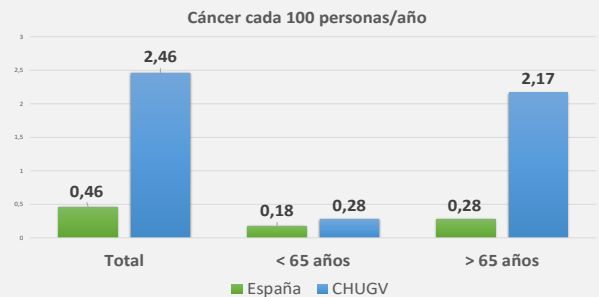


Figura 3: Incidencia de cáncer según la edad en España en 2012 y en los dos años posteriores al debut de la FA en nuestro estudio. CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

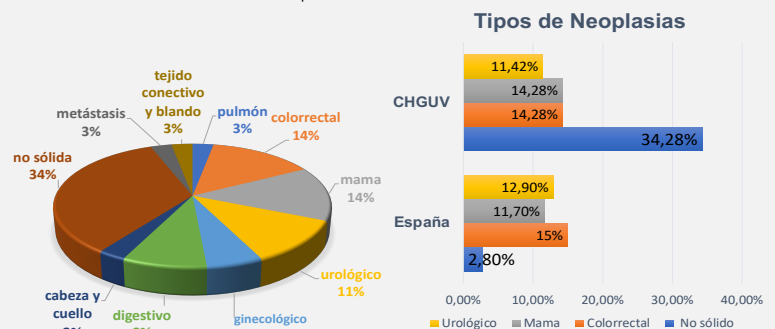


Figura 4: Proporción de cada tipo de neoplasia maligna respecto al total de los pacientes con diagnóstico de cáncer en los 2 años posteriores al debut de FA. CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes con debut de FA sin cáncer y con cáncer.

VARIABLE	Sin cáncer (n=677) (95,08%)	Con (n=35) (4,92%)	p-value
Edad	74,14 ± 12,73	78,68 ± 12,75	0,039
Palpitaciones	221 (32,64)	5 (14,28)	0,025
Fallecimientos	244 (36,04)	19 (54,28)	0,032

1- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):86-359.

