



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**APLICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADO-
RES EN EL ESTUDIO DE PACIENTES CON
FIBRILACIÓN AURICULAR PERSISTENTE**

Presentada por Ana María Merino Merino para
optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Prof. Dr. D. José Ángel Pérez Rivera



Universidad de Valladolid

Prof. Dr. D. JOSÉ ÁNGEL PÉREZ RIVERA. Profesor adjunto de la Universidad Isabel I. Jefe de Sección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Burgos.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Ana María Merino Merino titulado “APLICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN EL ESTUDIO DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR PERSISTENTE” reúne las condiciones de originalidad requeridas para la obtención del título de grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Valladolid a 11 de marzo de 2021.

Fdo. Dr. D. José Ángel Pérez Rivera

AGRADECIMIENTOS

Al director de este trabajo, Dr. José Ángel Pérez Rivera. Por ser un pilar fundamental en mi formación tanto clínica como investigadora desde mi llegada al Servicio de Cardiología. Por su idea, que ha sido la fuente de este trabajo y que con tanta ilusión me ha trasladado. Por sus miles de tardes dedicadas a transmitir sus conocimientos en estadística, SPSS, elaboración de comunicaciones, artículos, etc. Por su ayuda en la elaboración de este texto y sus correcciones, a cualquier hora del día y día de la semana. Por tener siempre palabras de aliento y de refuerzo positivo que tanto me han motivado con este proyecto como en el trabajo diario. Porque además, tengo la suerte de poder llamarle amigo.

A la Dra. Ruth Saez, por recibirme siempre con una sonrisa al llegar al laboratorio con nuevas muestras. Por su aptitud y esfuerzo que han permitido llevar este proyecto adelante. Por haber dedicado su tiempo a enseñarme aspectos técnicos de laboratorio y ayudarme a dejarlos plasmados en este texto.

A los compañeros de la Unidad de Electrofisiología de Burgos que han colaborado con amabilidad y disposición haciendo posible llevar a cabo este estudio.

Al resto de compañeros del Servicio de Cardiología de Burgos, por su acogida, por transmitirme su conocimiento, por su motivación y por acompañarme en esta etapa de crecimiento personal y profesional.

A mis padres, por transmitirme desde que tengo uso de razón valores tan importantes para la vida como el esfuerzo y la humildad. Por ser siempre un apoyo en los logros y en los fracasos. A mi madre, por transmitirme su fuerza para afrontar las dificultades y a mi padre, porque desde donde esté, estará orgulloso de este trabajo.

A mis hermanos, por acompañarme en este recorrido, por su ánimo y su interés en el proyecto.

A Dani, por la fuerza, motivación e interés que me ha transmitido para realizar este trabajo. Por su comprensión ante el tiempo dedicado a la elaboración de éste, por las noches, fines de semana y vacaciones robadas. Por ser mi punto de apoyo y por estar siempre a mi lado.

Sin todos ellos este texto nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el suyo.

A todos, muchas gracias.

LISTADO DE ABREVIATURAS

A: Adenina

ACOD: Anticoagulantes de acción directa

ACV: Accidentes cerebrovasculares

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AI: Aurícula izquierda

ANP: Péptido natriurético auricular

AV: Auriculoventricular

AVK: Antivitamina K

BNP: Péptido natriurético cerebral

C: Citosina

CK: Creatinkinasa

CNP: Péptido natriurético vascular

COR: Característica operativa del receptor

CV: Coeficiente de variación

CVE: Cardioversión eléctrica

DM: Diabetes mellitus

DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

E: Especificidad

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: Fibrilación auricular

FC: Frecuencia cardíaca

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FFAA: Fármacos antiarrítmicos

Gal3: Galectina-3

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC FEm: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia

IC FEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

IC FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IC: Insuficiencia cardíaca

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

MR-proADM: Región media de proadrenomedulina

MR-proANP: Porción media del péptido natriurético auricular

NT-proANP: Fracción aminoterminal del propéptido natriurético auricular

NT-proBNP: Fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral

OI: Orejuela izquierda

OR: Odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

PN: Péptidos natriuréticos

R: Coeficiente de correlación

RS: Ritmo sinusal

S: Sensibilidad

SAHS: Síndrome de apnea e hipopnea del sueño

SIV: Septo interventricular

sST2: ST2 en su forma soluble

ST2: Factor de supresión tumoral 2

ST2L: ST2 en su forma receptor transmembrana

T: Timina

Tn: Troponina

US: Ultrasensible

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

VVPP: Venas pulmonares

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Fibrilación auricular	29
<i>1.1.1 Concepto de fibrilación auricular</i>	29
a) Clasificación.....	29
b) Manifestaciones clínicas de la fibrilación auricular.....	29
<i>1.1.2 Epidemiología de la fibrilación auricular</i>	30
<i>1.1.3. Patogénesis de la fibrilación auricular</i>	30
<i>1.1.4 Tratamiento de la fibrilación auricular</i>	33
a) Abordaje de factores precipitantes.....	33
b) Valoración del riesgo trombótico y la indicación de anticoagulación.....	33
c) Control de la frecuencia cardíaca.....	35
c.1) Terapia farmacológica.....	36
c.2) Ablación del nodo auriculoventricular y estimulación cardíaca permanente.....	38
d) Control del ritmo cardíaco.....	38
d.1) Cardioversión a ritmo sinusal.....	38
d.2) Tratamiento de mantenimiento en ritmo sinusal.....	41
d.3) Factores asociados a recurrencias en el control del ritmo	43
<i>1.1.5 Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca</i>	44
1.2 Biomarcadores cardíacos	45
<i>1.2.1 Biomarcadores de daño miocárdico</i>	45
a) Biomarcadores de daño miocárdico en la cardiopatía isquémica.....	47
b) Biomarcadores de daño miocárdico en la insuficiencia cardíaca.....	48
c) Biomarcadores de daño miocárdico en la fibrilación auricular	49

1.2.2 Biomarcadores de remodelado y fibrosis.....	49
a) Biomarcadores de remodelado y fibrosis en la cardiopatía isquémica.....	50
b) Biomarcadores de remodelado y fibrosis en la insuficiencia cardíaca.....	51
c) Biomarcadores de remodelado y fibrosis en la fibrilación auricular.....	52
1.2.3 Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico	54
a) Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico en la cardiopatía isquémica.....	55
b) Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico en la insuficiencia cardíaca	56
c) Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico en la fibrilación auricular.....	57
1.2.4 Biomarcadores de inflamación.....	58
a) Biomarcadores de inflamación en la cardiopatía isquémica.....	58
b) Biomarcadores de inflamación en la insuficiencia cardíaca.....	59
c) Biomarcadores de inflamación en la fibrilación auricular.....	59
1.2.5 Biomarcadores de estrés oxidativo.....	60
a) Biomarcadores de estrés oxidativo en la cardiopatía isquémica	60
b) Biomarcadores de estrés oxidativo en la insuficiencia cardíaca.....	60
c) Biomarcadores de estrés oxidativo en la fibrilación auricular.....	60
1.3 Polimorfismos	61
2. HIPÓTESIS.....	63
3. OBJETIVOS	67
3.1 Principal.....	69
3.2 Secundarios.....	69

4. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	71
5. MATERIAL Y MÉTODOS	75
5.1 Ética.....	77
5.2 Diseño y población de estudio	77
5.2.1 <i>Definición de fibrilación auricular persistente</i>	78
5.2.2 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	79
a) Casos	79
a.1) Criterios de inclusión.....	79
a.2) Criterios de exclusión	79
b) Controles	80
b.1) Criterios de inclusión.....	80
b.2) Criterios de exclusión	80
5.2.3 <i>Cardioversión eléctrica</i>	80
5.2.4 <i>Seguimiento.....</i>	81
5.3 Variables estudiadas basales y en el seguimiento	82
5.3.1 <i>Variables analizadas a nivel basal</i>	82
a) Variables clínicas	82
b) Variables ecocardiográficas	83
c) Variables analíticas	84
5.3.2 <i>Variables analizadas en el seguimiento.....</i>	85
a) Variables clínicas	85
b) Variables analíticas.....	86
5.4 Procesamiento de muestras	87
5.5 Medida de biomarcadores	87
5.6 Análisis de polimorfismos	89

5.7 Análisis estadístico.....	91
5.7.1 <i>Análisis univariable.....</i>	91
5.7.2 <i>Análisis multivariante.....</i>	92
1.1.3 <i>Análisis de supervivencia.....</i>	93
6. RESULTADOS.....	95
6.1 Descripción de la muestra.....	97
6.1.1 <i>Características basales de la población.....</i>	97
a) Casos.....	97
b) Controles.....	98
6.1.2 <i>Características ecocardiográficas.....</i>	99
6.1.3 <i>Subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca.....</i>	99
a) Pacientes con fracción de eyección del	
ventrículo izquierdo no reducida.....	99
b) Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de	
eyección del ventrículo izquierdo intermedia.....	101
6.1.4 <i>Características de la fibrilación auricular y</i>	
<i>resultados de la cardioversión.....</i>	102
6.1.5 <i>Medida de biomarcadores.....</i>	103
a) Casos.....	103
b) Controles.....	104
6.1.6 <i>Medida de polimorfismos.....</i>	104
6.1.7 <i>Eventos en el seguimiento.....</i>	105
a) Recurrencias.....	105
b) Otros eventos.....	106

6.2 Contraste de hipótesis.....	106
6.2.1 <i>Diferencias en las características basales entre casos y controles.....</i>	<i>106</i>
6.2.2 <i>Diferencias en los biomarcadores y otras variables analíticas entre casos y controles.....</i>	<i>107</i>
a) <i>Análisis univariante.....</i>	<i>107</i>
b) <i>Curva característica operativa del receptor.....</i>	<i>108</i>
c) <i>Análisis multivariante.....</i>	<i>109</i>
6.2.3 <i>Relación de los biomarcadores con las características ecocardiográficas.....</i>	<i>109</i>
6.2.4 <i>Relación de los biomarcadores con el riesgo trombótico y hemorrágico y con el éxito de la cardioversión eléctrica.....</i>	<i>114</i>
6.2.5 <i>Relación de los biomarcadores con subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca.....</i>	<i>115</i>
a) <i>Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo no reducida.....</i>	<i>115</i>
b) <i>Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia.....</i>	<i>117</i>
6.2.6 <i>Relación de los biomarcadores con los eventos en el seguimiento.....</i>	<i>118</i>
a) <i>Recurrencia.....</i>	<i>118</i>
6.2.7 <i>Estudio de polimorfismos.....</i>	<i>121</i>
a) <i>Diferencias en polimorfismos entre casos y controles.....</i>	<i>121</i>
b) <i>Relación de los polimorfismos con los valores de los biomarcadores basales y en el seguimiento.....</i>	<i>121</i>
7. DISCUSIÓN.....	123
7.1 Análisis de la población estudiada.....	125
7.1.1 <i>Características basales de la población.....</i>	<i>125</i>
7.1.2 <i>Características ecocardiográficas.....</i>	<i>126</i>

7.1.3 Subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca	127
a) Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo no reducida	127
b) Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia.....	127
7.1.4 Características de la fibrilación auricular y resultado de la cardioversión eléctrica	128
7.1.5 Medida de biomarcadores	128
7.1.6 Medida de polimorfismos	130
7.2 Diferencias entre casos y controles	130
7.2.1 Diferencias en las características basales	130
7.2.2 Diferencias en los biomarcadores y otras variables analíticas	130
7.3 Relación de los biomarcadores con las características ecocardiográficas	133
7.4 Relación de los biomarcadores con el riesgo trombótico y hemorrágico y con el éxito de la cardioversión eléctrica	134
7.5 Subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca	135
7.5.1 Relación de los biomarcadores con el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo no reducida.	135
7.5.2 Relación de los biomarcadores con el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del v entrículo izquierdo intermedia.....	138

7.6. Relación de los biomarcadores con los eventos en el seguimiento	139
7.6.1 Recurrencia.....	139
7.6.2 Otros eventos	143
7.7 Estudio de polimorfismos	143
8. CONCLUSIONES	145
9. LIMITACIONES.....	149
10. BIBLIOGRAFÍA.....	153
11. ANEXO	177
11.1 Anexo 1	179
11.1.1 Comunicaciones científicas.....	179
a) Congresos internacionales	179
b) Congresos nacionales	181
11.1.2 Artículos publicados en revistas científicas.....	184
11.1.3 Premios y becas.....	186
11.2. Anexo 2	201

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos de desarrollo y mantenimiento de FA

Figura 2: Control de la FC en fase aguda

Figura 3: Control de la FC en fase crónica

Figura 4. Mantenimiento en RS

Figura 5. Mecanismo de secreción de las Tns cardíacas

Figura 6: Cinética de los biomarcadores en el IAM

Figura 7. Papel de la gal3 en la progresión del daño auricular en la FA.

Figura 8. Síntesis y secreción de los PN del tipo B

Figura 9: Línea temporal del seguimiento

Figura 10: Análisis de curvas de fusión. Ejemplo del polimorfismo rs1558648 de *IL1RL2* (ST2)

Figura 11: Número de choques precisados para pasar a RS

Figura 12: Distribución del tratamiento antiarrítmico en el seguimiento

Figura 13: Curva COR de los biomarcadores estadísticamente significativos en el análisis univariante

Figura 14: Curva COR de NT-proBNP en pacientes con IC con FEVI no reducida

Figura 15: Curva COR de TnT US en pacientes con IC y FEm

Figura 16: Curva COR de NT-proBNP y ST2 de pacientes con recurrencia de FA a los 6 meses

Figura 17: Algoritmo de actuación en el mantenimiento del RS en función de los valores de ST2

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Escala CHA₂DS₂-VASc

Tabla 2: Riesgo embólico según la puntuación CHA₂DS₂-VASc

Tabla 3: Escala HAS-BLED

Tabla 4. Recomendaciones de la ablación de VVPP

Tabla 5. Causas de elevación de PN

Tabla 6. Programación del termociclador para el genotipado de los polimorfismos

Tabla 7: Características clínicas de los casos

Tabla 8: Características clínicas de los controles

Tabla 9. Parámetros ecocardiográficos

Tabla 10: Características basales del grupo IC con FEVI no reducida

Tabla 11: Características analíticas del grupo IC con FEVI no reducida

Tabla 12: Características basales del grupo IC FEm

Tabla 13: Características analíticas del grupo IC FEm

Tabla 14: Características analíticas y biomarcadores de los casos a nivel basal

Tabla 15: Características analíticas y biomarcadores de los casos a los 6 meses de seguimiento

Tabla 16: Características analíticas y biomarcadores de los controles

Tabla 17: Distribución de los genotipos entre los pacientes y sujetos sanos

Tabla 18: Diferencias entre casos y controles en características basales

Tabla 19: Diferencias entre casos y controles en biomarcadores y otras variables analíticas

Tabla 20: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (AI, SIV, onda E)

Tabla 21: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (E/e', diámetros y volúmenes del VI)

Tabla 22: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (función sistólica y diastólica)

Tabla 23: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (AI dilatada)

Tabla 24: Relación de los diferentes biomarcadores con las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico

Tabla 25: Diferencias entre características basales y biomarcadores de pacientes con y sin IC con FEVI no reducida

Tabla 26: Diferencias entre características basales y biomarcadores de pacientes con IC FEm y pacientes con IC FEp

Tabla 27: Características clínicas basales, biomarcadores medidos a nivel basal y biomarcadores medidos a los 6 meses entre pacientes que presentan recurrencia de aquellos que se mantienen en RS.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FIBRILACIÓN AURICULAR

1.1.1. Concepto de fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente. Se caracteriza por una activación caótica de las aurículas que impide su adecuada contracción, aumentando así el riesgo de formación de trombos en la orejuela y en la aurícula izquierda (AI) así como una reducción del gasto cardíaco, además de asociarse a un aumento de la mortalidad a largo plazo (1).

a) Clasificación

-Diagnosticada por primera vez: La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.

-Paroxística: Autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 horas. Los episodios de FA que revierten en los primeros 7 días.

-Persistente: La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica (CVE) después de 7 días o más.

-FA persistente de larga duración: FA de duración mayor o igual a un año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardíaco.

-Permanente: Se asume la FA, por ello se asume el control de la frecuencia cardíaca (FC) y no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardíaco (2).

b) Manifestaciones clínicas de la fibrilación auricular

Los síntomas característicos de la FA son la presencia de palpitaciones, taquicardia, fatiga, debilidad, disnea, mareo, disminución de la capacidad de ejercicio, además de

otros síntomas de mayor gravedad como son la disnea en reposo, angina de pecho, presíncope y síncope, además de poder presentar insuficiencia cardíaca (IC).

Por otro lado, algunos pacientes debutan con sintomatología derivada de un evento embólico como ictus e isquemia arterial periférica.

1.1.2 Epidemiología de la fibrilación auricular

La FA presenta una prevalencia e incidencia crecientes a lo largo de los años en todo el mundo (3). La prevalencia depende de las características de la población según la edad, sexo, raza, geografía y periodo de tiempo de estudio. En los estudios europeos la prevalencia se estima entre 0,2 y el 2%, siendo en mayores de 50 años entre el 1,5 y el 5,5% (4). En España se ha descrito una prevalencia del 4,4%, siendo mayor en hombres y con una prevalencia que aumenta progresivamente a partir de los 60 y que en mayores de 85 años ronda el 18% (5). En algunos estudios se ha visto que en pacientes de raza negra, hispánicos o asiáticos la prevalencia es menor (6). En la actualidad no se dispone de estudios que hayan analizado los datos de incidencia en España. En el estudio de Rotterdam la tasa de incidencia en el grupo de 55-59 años fue de 1,1/1000 personas-año, ascendiendo a 20,7/1000 personas año en el grupo de 80-84 años de edad (4).

1.1.3 Patogénesis de la fibrilación auricular

La FA se debe a cambios anatómicos y electrofisiológicos del miocardio auricular. Estos cambios están determinados por un aumento de presiones y dilatación, infiltración e inflamación en la aurícula. Detrás de estos fenómenos es frecuente encontrar alguna patología subyacente que promueva dichos cambios. Las patologías más frecuentes relacionadas con la aparición de FA en países desarrollados son la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad arterial coronaria, siendo en países en vías de desarrollo la cardiopatía reumática. Otras patologías crónicas relacionadas con su desarrollo son las valvulopatías, la IC, las miocardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica, las cardiopatías congénitas, la enfermedad tromboembólica venosa, enfermedades respiratorias como la enferme-

dad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS), la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus (DM) y la insuficiencia renal crónica (IRC).

La HTA aumenta 1,42 veces el riesgo de desarrollar FA (7). Aunque no es un riesgo muy elevado, su elevada prevalencia en la población la convierte en la principal causa de desarrollo de FA (8).

La enfermedad arterial coronaria estable causa FA con menos frecuencia que en el infarto agudo de miocardio (IAM), el cual origina FA transitoria en un 6-10% de los casos, debido a isquemia auricular o dilatación auricular secundaria a IC (9). La IC y la FA frecuentemente coexisten, y la presencia de una predispone a la otra empeorando su pronóstico. Aproximadamente un tercio de los pacientes con FA desarrolla IC (10).

La presencia de valvulopatías, en especial la estenosis mitral, producen un aumento de la presión en la AI que con el tiempo se dilata pudiendo desencadenar la aparición de FA (11).

Además, diversas enfermedades pulmonares predisponen al desarrollo de FA. Algunas de ellas no se conoce exactamente el mecanismo por el que se relacionan, pero algunas explicaciones de este hecho son el desarrollo de hipertensión pulmonar y las alteraciones en la composición de los gases sanguíneos (12).

Por otro lado, la obesidad aumenta el riesgo de presentar FA entre 1,4-1,6 veces y la DM entre un 10-50% (13). La disfunción diastólica y la dilatación en la AI que suelen acompañar a la obesidad justifican esta relación con el desarrollo de FA (14). Además, la resistencia a la insulina puede tener un papel en la predisposición a la aparición de FA.

Existen otros factores como son la historia familiar y los factores genéticos (generalmente debido a una herencia poligénica, aunque también hay descritos patrones de herencia monogénica) y procesos inflamatorios e infecciosos entre otros, que cuando alcanzan un cierto umbral, pondrán en marcha los mecanismos que inician y mantienen la FA.

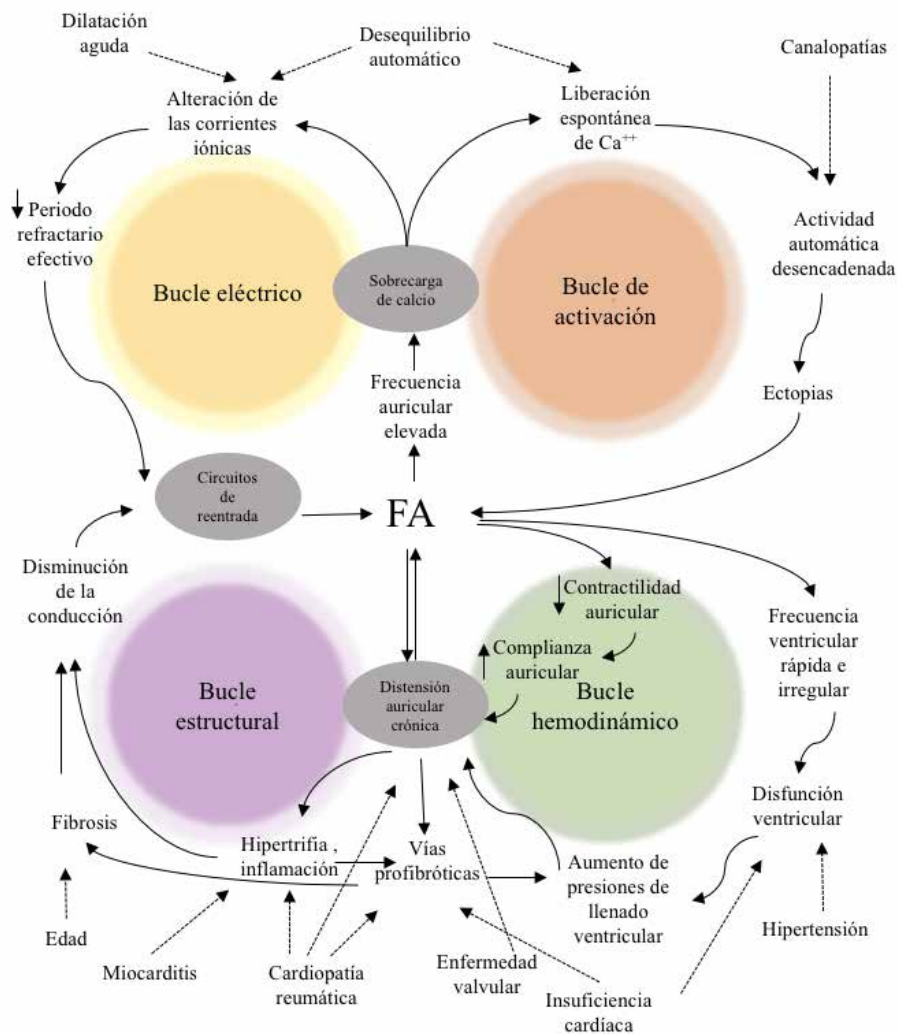
Además, existen otras situaciones potencialmente reversibles que favorecen el desarrollo de FA como son la cirugía tanto cardíaca como no cardíaca, pericarditis, el hipertiroidismo clínico y subclínico e infecciones.

Se han propuesto cuatro mecanismos de retroalimentación positiva que son capaces de iniciar y mantener la arritmia mediante el remodelado auricular (15).

1. Bucle de activación: generación de ectopias que actúan como desencadenante de la FA.
2. Bucle eléctrico: la alteración de las corrientes iónicas produce un acortamiento del periodo refractario efectivo lo que favorece la aparición de circuitos de reentrada que a su vez promueven la aparición de FA.
3. Bucle estructural: la dilatación auricular crónica promueve mecanismos de remodelado y fibrosis, alterando la matriz extracelular y la conducción del impulso eléctrico, lo que facilita mecanismos de reentrada.
4. Bucle hemodinámico: el estiramiento crónico de la aurícula promueve la aparición de FA.

Estos mecanismos de retroalimentación positiva están interconectados entre sí y favorecen la progresión de la arritmia haciendo que se vuelva más estable con el tiempo (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos de desarrollo y mantenimiento de FA (15).



1.1.4. Tratamiento de la fibrilación auricular

Existen varios pilares fundamentales en el tratamiento de la FA.

a) Abordaje de factores precipitantes

Tratamiento de todos aquellos posibles desencadenantes (como alteraciones tiroideas e infecciones).

b) Valoración del riesgo trombótico y la indicación de anticoagulación

Para valorar el riesgo trombótico de un paciente la escala clínica más ampliamente utilizada es la escala $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (tablas 1 y 2) y para la valo-

ración del riesgo hemorrágico la escala HAS-BLED (tabla 3). Según las recomendaciones de las guías de práctica clínica, los pacientes sin factores de riesgo ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=0$) deben mantenerse sin anticoagulación. En los pacientes con un $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ de 1 en varones y 2 en mujeres, debe considerarse anticoagulación y tienen una clara indicación de anticoagulación aquellos pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$. El riesgo hemorrágico no contraindica el uso de anticoagulación pero sí obliga a tener en cuenta los factores de riesgo y corregir aquellos tratables. La anticoagulación es la única medida que reduce la mortalidad en estos pacientes. Los anticoagulantes de primera elección son los anticoagulantes de acción directa frente (ACOD) a los antivitamina K (AVK) (2).

En el 91% de los pacientes la formación de trombos se produce en la orejuela izquierda (OI) (16). Por ello, en pacientes en los que está contraindicado el uso de anticoagulantes o que a pesar del tratamiento con los mismos presentan eventos trombóticos, se debe valorar el cierre de la OI. Esta medida ha demostrado reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) (17).

Tabla 1: Escala $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$

Variable	Puntos
IC congestiva	1
Hipertensión	1
Edad >75 años	2
Diabetes	1
Ictus o AIT previo	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Tabla 2: Riesgo embólico según la puntuación CHA₂DS₂-VASc

Puntuación	Riesgo
0	0,2%
1	0,6%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,8%
5	7,2%
6	9,7%
7	11,2%
8	10,8%
9	12,2%

Tabla 3: Escala HAS-BLED

Variable	Puntos
Hipertensión	1
Edad >65 años	1
Ictus o AIT previo	1
Función renal o hepática alterada	1 o 2
Sangrado	1
INR lábil	1
Fármacos o alcohol	1 o 2

c) Control de frecuencia cardíaca

A diferencia de hace unos años atrás cuando se era más estricto en el control de FC con objetivos de FC de 60-80 lpm en reposo y 90-115 durante la actividad física moderada, actualmente el objetivo inicial, y así lo indican las guías de práctica clínica (2), es mantener una FC en reposo <110 lpm, salvo persistencia de síntomas. Esta indicación está basada en un estudio en el que compararon dos grupos de pacientes con ambos objetivos de control y no se objetivaron diferencias en cuanto a complicaciones clínicas, clase funcional de la New York Heart Association y hospitalizaciones (2, 18).

c.1) Terapia farmacológica

Para el control de la FC disponemos de fármacos frenadores del nodo auriculoventricular (AV):

- **Betabloqueantes:** se utilizan tanto para el control en la fase aguda como de forma crónica en sus formas oral o intravenosa. Forman parte de la primera línea en el tratamiento de control de la FC (2, 19). Existen betabloqueantes con actividad selectiva sobre receptores β_1 adrenérgicos (cardioselectivos) como atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol, nebivolol (más utilizados) y no cardioselectivos como carvedilol, labetalol, nadolol, propanolol, sotalol y timolol. En una reciente publicación se demostró que el uso de betabloqueantes cardioselectivos presenta mejores resultados que el uso de betabloqueantes no cardioselectivos, calcioantagonistas y digoxina en un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva (incluyendo asma y EPOC) (20).

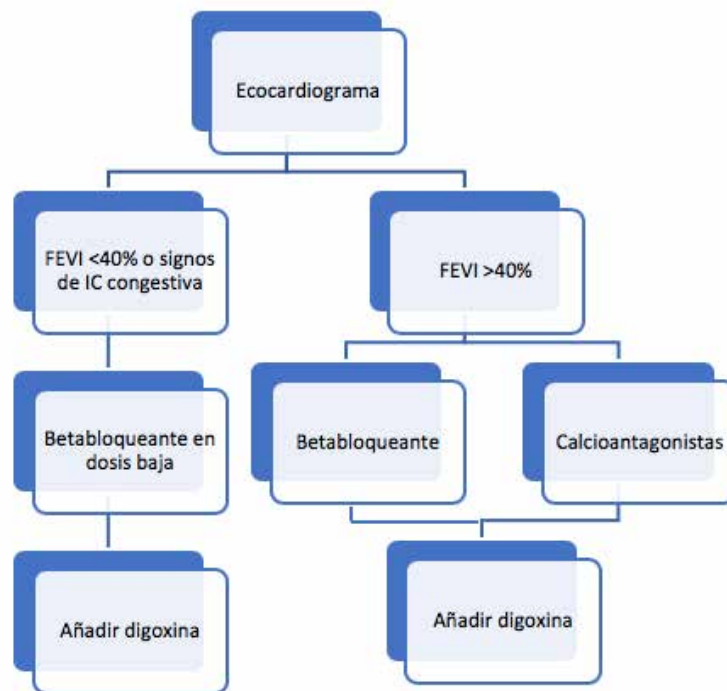
Todos los betabloqueantes están contraindicados en pacientes con historia de broncoespasmo grave, en acidosis metabólica, bloqueo AV avanzado, en presencia de preexcitación, bradicardia, hipotensión arterial y en shock cardiogénico.

- **Calcioantagonistas no dihidropiridínicos:** verapamilo y diltiazem son los fármacos utilizados. Verapamilo presenta mayor efecto cronotrope negativo que diltiazem. Están contraindicados en pacientes con disfunción ventricular severa e IC avanzada.

- **Digitálicos:** la digoxina se reserva generalmente para aquellos pacientes en los que no se ha conseguido un adecuado control de frecuencia con el uso de betabloqueantes y calcioantagonistas. Es menos eficaz que éstos y su uso se ha asociado a un aumento de la mortalidad en pacientes con niveles elevados en sangre. La digoxina frena el nodo AV mediante inhibición vagotónica por lo que durante el ejercicio, cuando el tono simpático predomina, es menos útil (2, 21).

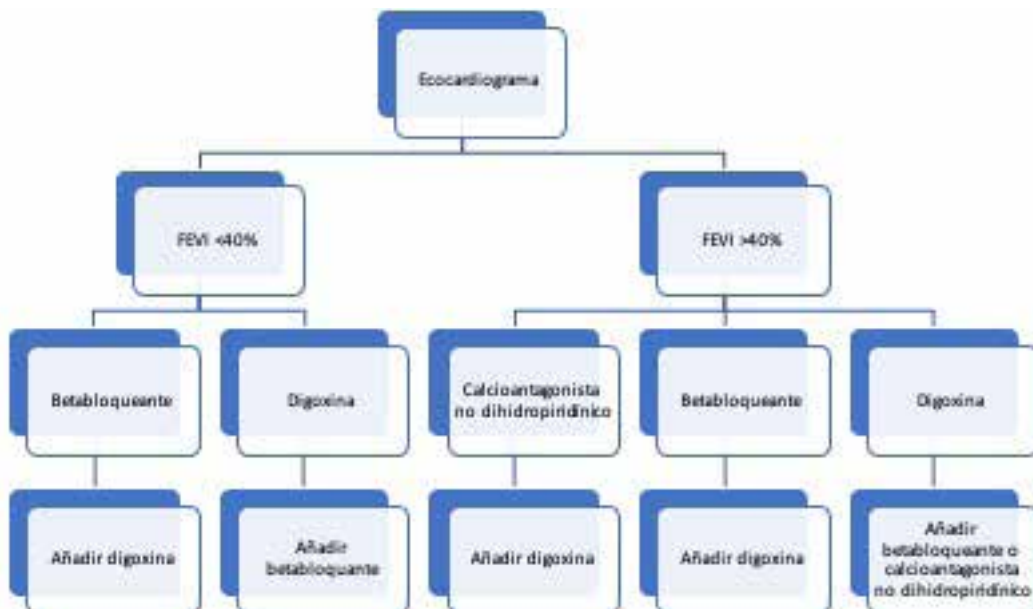
En la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología se establecen algoritmos para el manejo de la FC en pacientes con FA en función del momento agudo o en fase crónica (figuras 2 y 3) (2).

Figura 2: Control de la FC en fase aguda (2).



FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Figura 3: Control de la FC en fase crónica (2).



c.2) Ablación del nodo auriculoventricular y estimulación cardíaca permanente

En aquellos pacientes con FA sintomática permanente que a pesar de mantenerse bajo un tratamiento médico óptimo continúan presentando mal control de FC se debe considerar la realización de ablación del nodo AV e implante de dispositivo de estimulación permanente.

d) Control del ritmo cardíaco

d.1) Cardioversión a ritmo sinusal

Cuando por las características del paciente (presencia de síntomas, empeoramiento hemodinámico o disfunción ventricular) se desea revertir a ritmo sinusal (RS) se debe realizar en unas condiciones de bajo riesgo de generar embolias. Para ello hay que asegurarse de que la FA se presenta con <48 horas de evolución, que el paciente se ha encontrado bajo tratamiento anticoagulante durante al menos 3 semanas, o si no se dispone de dicha información o la evolución es superior a 48 horas, se debe descartar la presencia de trombos en la AI mediante la realización de un ecocardiograma transesofágico (2, 22). Si la evolución es superior a 48 horas, se deberá mantener el tratamiento anticoagulante durante 4 semanas más tras la cardioversión, tanto CVE como farmacológica o de forma indefinida si presenta criterios de anticoagulación crónica (2, 23).

Las dos estrategias de reversión a RS incluyen el empleo de fármacos antiarrítmicos (FFAA) o la realización de CVE. No existen estudios comparativos entre ambas estrategias, aunque en algunos estudios en los que se comparan FFAA con placebo parece que este grupo de pacientes presentan tasas más bajas de eficacia en comparación con la CVE (24).

-Fármacos antiarrítmicos

- Vernakalant: inhibe de forma selectiva los canales de potasio (K) I_{Kur} e I_{KAch} específicas del miocardio auricular, además de producir una inhibición de frecuencia y voltaje dependiente de los canales de sodio predominantemente en la aurícula. Su administración

es exclusivamente intravenosa, de rápida acción (aproximadamente 10 minutos), con una eficacia que supera el 50%, habiéndose demostrado superior a amiodarona (25) y sin otros estudios comparativos con otros antiarrítmicos. Está contraindicado en pacientes con IC avanzada, estenosis aórtica severa, hipotensión, síndrome coronario agudo (<30 días) y en QT largo (2).

- Amiodarona: antiarrítmico del grupo III que bloquea los canales de potasio. Su forma intravenosa presenta un efecto mayor que vía oral, aunque en general no es un buen fármaco para revertir rápidamente a RS puesto que requiere entre 6-8 horas para alcanzar su efecto. Se ha descrito una eficacia del 64% en reversión a RS (26). Presenta amplios efectos adversos frecuentes conocidos a nivel tiroideo, ocular, hepático y pulmonar fundamentalmente, por lo que es importante una adecuada monitorización de estos pacientes (27).

- Flecainida/Propafenona: son fármacos pertenecientes al grupo Ic cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los canales de sodio. Presentan una eficacia descrita del 90% en el caso de flecainida y 72% en el caso de propafenona. Flecainida es más eficaz que el resto de FFAA (sin haber comparaciones con vernakalant) y su efecto puede verse en una media de 52 minutos (en administración intravenosa) vs 110 minutos (en administración vía oral) (28). Están contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural, sobre todo en pacientes con disfunción ventricular o enfermedad coronaria ya que puede aumentar el riesgo de efectos proarrítmicos.

-Cardioversión eléctrica

La CVE es la terapia inicial de la estrategia de control del ritmo. Consiste en un procedimiento en el que se aplica al paciente una cantidad determinada de energía mediante un choque eléctrico externo produciendo una despolarización del tejido involucrado en los circuitos de reentrada que mantienen la arritmia, haciendo que este tejido sea refractario y se evite la propagación o mantenimiento de la reentrada.

Es un procedimiento con una eficacia mayor del 90% (29, 30) y el pretratamiento con FFAA aumenta la probabilidad de éxito de la misma. Aunque la CVE es una técnica con alta tasa de eficacia en revertir a RS, la recurrencia de FA es elevada (71-84%),

incluso manteniendo tratamiento antiarrítmico (31). Se define cardioversión no exitosa aquella en la que no se consigue revertir a RS y recurrencia precoz a la situación en la que habiéndose restaurado el RS ésta reaparece en <1 mes tras la CVE. Se ha descrito una recurrencia precoz de más del 50%, sobre todo en los primeros 5 días (32). La recurrencia inmediata es aquella que ocurre en los primeros minutos postcardioversión eléctrica (33).

Para aumentar la eficacia de la CVE se deben utilizar desfibriladores bifásicos. Además, puede realizarse con palas o con electrodos autoadhesivos, siendo mayor el éxito de las palas (96% frente al 88%) (34). Las palas o electrodos deben colocarse en disposición anteroposterior para generar un campo de choque más fuerte en la AI (35). Debe utilizarse un gel conductor para disminuir la impedancia y aumentar el flujo de corriente. El tamaño óptimo de las palas o electrodos es de entre 8-12 cm (36).

El procedimiento se realiza bajo sedación y requiere que el paciente mantenga ayunas durante al menos 6 horas previas a la CVE. Se debe mantener al paciente monitorizado mediante registro de electrocardiograma, tensión arterial y saturación de oxígeno (37). Se comienza seleccionando la energía (generalmente entre 100 y 200 Julios, hasta un máximo de 360 Julios). Posteriormente se sincroniza con el complejo QRS del paciente (a diferencia de la desfibrilación) para evitar desencadenar arritmias ventriculares mediante el fenómeno de “R sobre T” (38). Una vez que el paciente se encuentra sedado se carga el dispositivo y se aplica la descarga de energía.

Es la forma más rápida y eficaz de reversión a RS y es de elección en pacientes en los que la FA produce inestabilización hemodinámica. Así mismo, puede realizarse de forma electiva, siendo un método de elección en aquellos con FA paroxística, con estabilidad hemodinámica y que no presentan cardiopatía estructural o ésta es mínima, siempre que el riesgo de someter al paciente a sedación sea bajo.

La CVE presenta baja tasa de complicaciones, como pueden ser la IC aguda, tromboembolismo, necrosis miocárdica, hipotensión, disfunción ventricular y arritmias, la mayoría de ellas autolimitadas. Las complicaciones más frecuentes son benignas, como es la irritación de la piel. Se debe disponer de atropina o isoproterenol intravenosos o marcapasos transcutáneo temporal para tratar la posible bradicardia tras la CVE.

d.2) Tratamiento de mantenimiento en ritmo sinusal

Control del ritmo vs. control de frecuencia

Hasta ahora los datos de los que disponemos no muestran diferencias entre ambas estrategias en cuanto a mortalidad y morbilidad, pero existen razones para desear el control del ritmo sobre el control de frecuencia como son el control de los síntomas o evitar el remodelado auricular (39, 40).

Los factores que se han asociado con un bajo éxito en el mantenimiento del RS son:

- Presencia de FA de más de un año de evolución (24)
- Dilatación de la AI (dimensión AI >6 cm o volumen indexado de la AI >48 ml/m²)
- Pacientes con recurrencias de FA pese a encontrarse con dosis adecuadas de FFAA y aquellos en los que se les haya realizado CVE reciente (<1 mes).
- Pacientes en los que haya fallado más de un FFAA.
- Persistencia de factores precipitantes de FA.

Existen dos estrategias fundamentales con el objetivo de mantener al paciente en RS, que son el uso de FFAA o la realización de ablación de venas pulmonares (VVPP), que se describen a continuación:

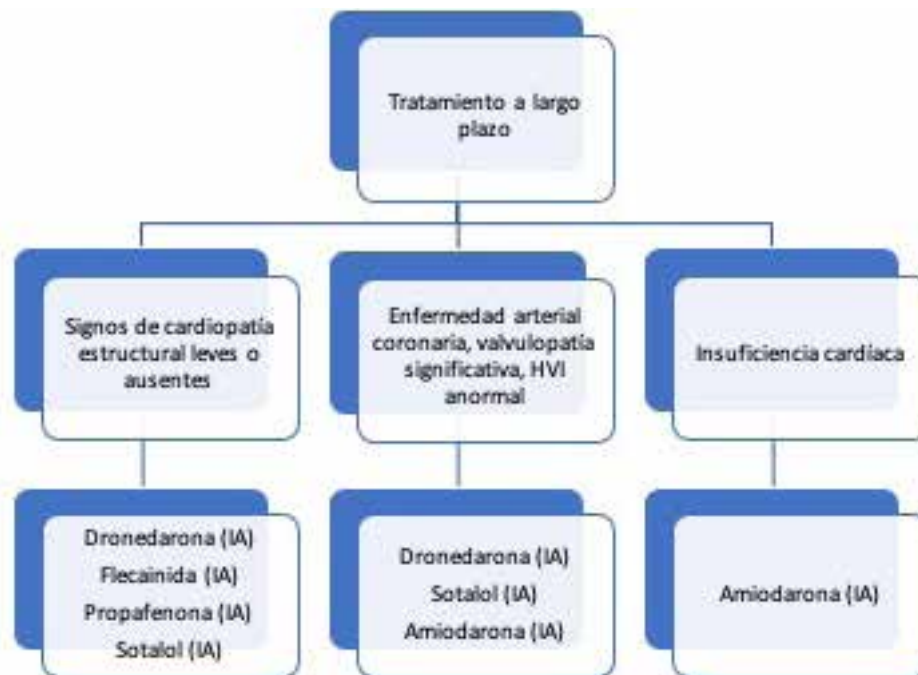
-Fármacos antiarrítmicos

- Amiodarona: es el mejor fármaco para mantener al paciente en RS, con una eficacia en torno al 64% (41, 42).
- Flecainida/Propafenona: son menos eficaces que amiodarona en el mantenimiento del RS.
- Dronedarona: es un fármaco de composición similar a amiodarona al que se le ha retirado el yodo y se le ha añadido un radical metilsulfonamida, por lo que se evita su acumulación en el tejido graso a diferencia de amiodarona (43). En cuanto a eficacia es inferior a amiodarona (44). Está contraindicada en pacientes con disfunción ventricular severa o IC avanzada (45).

En la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología se establecen el siguiente algoritmo (figura 4) para la elección de un fármaco u otro en función del perfil del paciente (2).

Figura 4. Mantenimiento en RS (2).

IA: recomendado.



-Ablación de venas pulmonares

La mayoría de focos ectópicos que originan FA se encuentran en las VVPP, produciéndose la propagación de los mismos hacia la AI a través de pequeñas fibras musculares que se extienden desde las VVPP hacia la AI. Es por ello que históricamente los esfuerzos han ido dirigidos a producir la desconexión eléctrica de las VVPP con el fin de evitar la propagación hacia la aurícula de estos focos.

La técnica más comúnmente usada es el aislamiento circunferencial de las VVPP que implica la creación de lesiones confluentes que rodean los ostium de las cuatro VVPP, generalmente realizando dos circunferencias incluyendo el antro entre ambas venas del mismo lado.

Se ha descrito una eficacia con un único procedimiento de ablación de VVPP de un 54,1% en FA paroxística y un 41,8% en FA no paroxística y tras varios procedimientos del 79,8% (46).

Indicaciones de la ablación de venas pulmonares

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de la ablación de VVPP según las guías de práctica clínica de 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la FA de la Sociedad Europea de Cardiología (tabla 4) (2).

Tabla 4. Recomendaciones de la ablación de VVPP (2).

Recomendación	Clase	Nivel
FA paroxística con recurrencias sintomáticas pese a FFAA	I	A
Primera línea en FA paroxística sintomática como alternativa a los FFAA tras valorar riesgos, beneficios y la preferencia del paciente	IIb	B
Pacientes sintomáticos con FA e IC con FEVI reducida	IIa	C
FA persistente o persistente de larga duración sintomática refractaria a FFAA	IIa	C

Complicaciones

La incidencia de complicaciones descrita es de un 2,9% (47). Las más frecuentes son el hematoma en el punto de punción, siendo ésta la más frecuente, la estenosis de las VVPP, derrame pericárdico y pericarditis, parálisis diafragmática, fistula arteriovenosa y pseudoaneurisma entre otras. Las complicaciones más graves son el taponamiento cardíaco, que es la primera causa de mortalidad, y la fistula atrioesofágica.

d.3) Factores asociados a recurrencias en el control del ritmo

La persistencia de factores que se han relacionado con el desarrollo de FA, como la HTA, la obesidad, el SAHS, la IC y valvulopatías, también están relacionadas con el aumento de tasa de recurrencia (48, 49). Todos estos factores precipitantes actúan desencadenando y perpetuando las vías profibróticas e inflamatorias, produciendo disfunción ventricular, aumento de las presiones de llenado ventricular y distensión auricular con lo que se perpetúa la presencia de FA (15).

Además, una mayor duración de la FA como en el caso de las persistentes y persistentes de larga duración hace que la AI esté más enferma, con mayor remodelado y fibrosis y sea más difícil mantener a estos pacientes en RS.

En cuanto a las recurrencias post-CVE los mecanismos que explican el fenómeno de recurrencia temprana tras CVE son despolarizaciones prematuras tempranas con intervalo de acoplamiento corto o estímulos desde las VVPP.

Los datos publicados de una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 2889 pacientes con FA sometidos a CVE objetivaron que tanto la IRC, la enfermedad arterial periférica, el uso previo de betabloqueantes y la presencia de un CHA2DS2-VASc >2 fueron factores de riesgo independiente para la recurrencia de FA (50).

En el caso de la ablación de VVPP existen dos categorías fundamentales a la hora de clasificar las recurrencias:

- Recurrencia temprana o “periodo ventana”: abarca los 3 primeros meses tras el procedimiento y se cree que está relacionada con varios mecanismos como la pericarditis, la recuperación de la conducción de la vena pulmonar o los efectos proarrítmicos del procedimiento de ablación (48). Aunque ocurren de manera frecuente y en algunos estudios son un predictor de recurrencia tardía, la mayoría de estos pacientes no se han incluido en estudios que valoran la eficacia a largo plazo y el manejo de la misma debe ser conservador (51).
- Recurrencia tardía: es la que ocurre más allá de los primeros 3 meses tras la ablación y está relacionada con la persistencia de episodios de FA a largo plazo.

1.1.5. Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

La FA y la IC son enfermedades muy frecuentes que tienen síntomas comunes como fatiga, disnea e intolerancia al esfuerzo. Además en ambas se pueden encontrar hallazgos ecocardiográficos superponibles (E/e' elevada y dilatación de la AI entre otros, como datos de disfunción diastólica), así como elevación de biomarcadores que presentan valor pronóstico (52). Por ello, en ocasiones resulta complejo diferenciar ambas entidades.

La prevalencia de la FA en la IC es aproximadamente el 37% (53). Su presencia es un marcador de enfermedad avanzada empeorando su pronóstico independientemente de la

FEVI (54). La prevalencia de IC en FA está descrita entre el 29-57%, empeorando asimismo su pronóstico (55). Actualmente no existen datos concluyentes sobre si los puntos de corte de los principales biomarcadores para el diagnóstico de IC son igualmente válidos en pacientes con y sin FA.

1.2 BIOMARCADORES CARDÍACOS

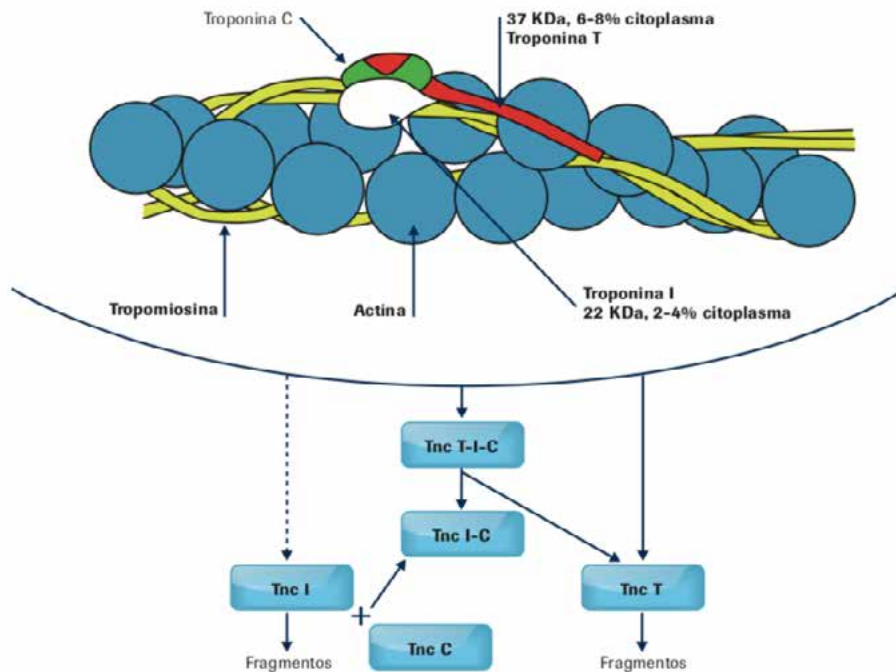
Los biomarcadores son moléculas utilizadas como indicadores de un estado o proceso biológico que pueden medirse de forma objetiva desde una muestra, generalmente una muestra sanguínea periférica. Los biomarcadores son ampliamente utilizados en la práctica clínica tanto en el diagnóstico como en la valoración de la respuesta al tratamiento de una gran variedad de patologías.

A continuación se describen los biomarcadores más frecuentes implicados en diversas enfermedades cardiovasculares en función de su mecanismo fisiopatológico.

1.2.1. Biomarcadores de daño miocárdico

Troponina (Tn): se trata de una proteína que colabora en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Tiene tres subunidades, Tn T, Tn I y Tn C (figura 5).

Figura 5. Mecanismo de secreción de las Tns cardíacas. Bayés, A, Ordóñez J, Santaló M. (2014). El laboratorio en la patología cardiovascular: Síndrome Coronario Agudo e Insuficiencia Cardíaca. Barcelona, España. Roche ®



Existen diferentes pruebas de detección sensibles o ultrasensibles (US), siendo estas últimas las de elección. Estos métodos de alta sensibilidad para medir Tn US miden concentraciones de 5 a 30 veces inferiores a las medidas por los métodos anteriores. Se ha llegado al consenso de que para considerar un método US éste debe medir el percentil 99 con una imprecisión $\leq 10\%$ y debe detectar Tn en al menos un 50% de los sujetos sanos (56).

Existen técnicas de inmunoanálisis específicas para su detección que no presentan reactividad cruzada con las formas de Tn T y Tn I del músculo esquelético (57).

Creatinkinasa (CK): se trata de una proteína que participa en el almacenamiento y transferencia de energía celular. Existe como isoenzimas, dímeros de cadenas M y B, existiendo tres combinaciones: MM, MB y BB. Se encuentran tanto en el músculo cardíaco como esquelético.

Mioglobina: se trata de una proteína sarcoplásmica cuya función es el transporte y almacenamiento de oxígeno dentro del tejido muscular. Ante el daño miocárdico presenta una rápida liberación al plasma con una vida media muy corta.

Lactato deshidrogenasa: se trata de un enzima catalizadora en el último paso de la glicólisis, convirtiendo el piruvato en lactato. Se produce una elevación en plasma ante el daño tisular de múltiples órganos.

a) **Biomarcadores de daño miocárdico en la cardiopatía isquémica**

Los biomarcadores en la cardiopatía isquémica nos ayudan a diferenciar formas más graves de la misma como un IAM, de un daño miocárdico crónico o de otras patologías, además de podernos aproximar a la importancia y extensión del mismo.

La Tn es el biomarcador de elección en pacientes con sospecha de IAM. Para realizar el diagnóstico de IAM se requiere además de una elevación y/o caída del valor de Tn con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite de referencia superior, la evidencia de isquemia (58).

Tras producirse daño miocárdico se produce una rápida liberación de Tn que puede detectarse precozmente (2-6 horas) y una liberación más tardía que podría atribuirse a una liberación lenta de la fracción de Tn citoplasmática.

Además se ha objetivado en algunos estudios una correlación positiva entre los valores pico de Tn T con el tamaño del IAM valorado por gammagrafía y resonancia magnética (59, 60). Por otro lado, el hecho de presentar un mayor tamaño del IAM medido por Tn empeora el pronóstico (61).

En un estudio canadiense se valoró la relación entre los valores de Tn y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) (comentado más adelante) con la extensión del miocardio hibernado, valorada mediante la toma de imágenes con tomografía por emisión de positrones (18-F-FDG-PET). En dicho estudio, se encontró una correlación significativa de los niveles de biomarcadores con el grado de hibernación del miocardio, aunque no con la presencia o extensión de la escara (62).

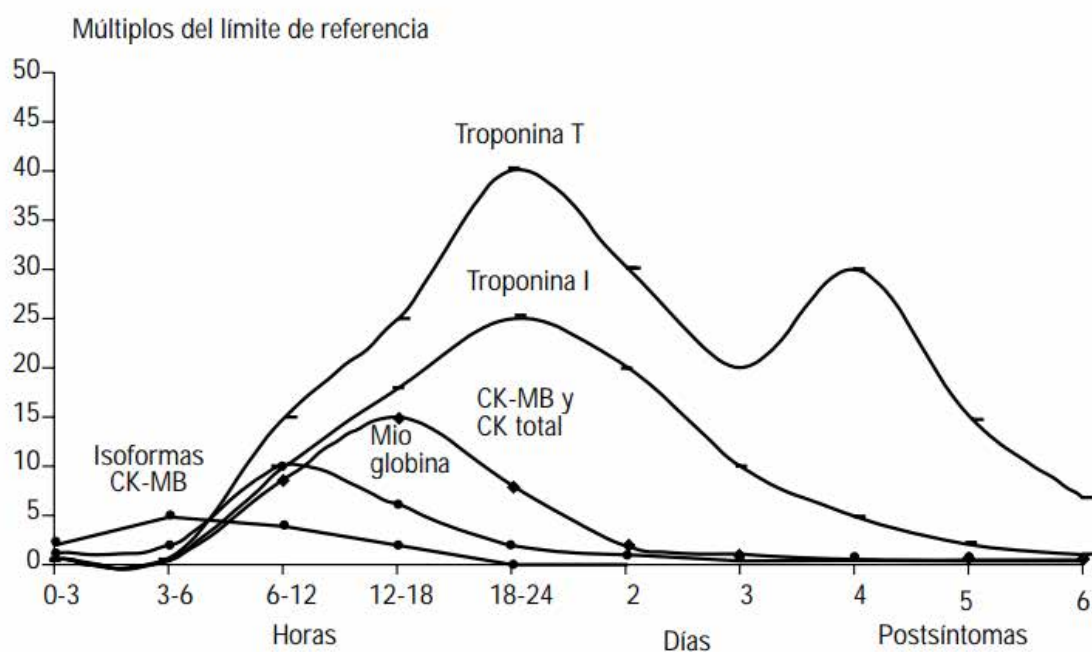
La CK se trata de un biomarcador que traduce daño miocárdico y tanto CK como la isoforma CK-MB fueron los biomarcadores más utilizados previo a la generalización de la Tn y su uso ha disminuido notablemente.

La mioglobina actualmente no presenta ninguna ventaja frente a la Tn US por lo que no debe ser utilizado con el fin diagnóstico en la cardiopatía isquémica.

La lactato deshidrogenasa anteriormente fue utilizada en el diagnóstico del IAM junto con enzimas hepáticas y CK-MB. Actualmente ya no tienen papel en el diagnóstico del IAM.

La cinética de estos biomarcadores difiere a lo largo de las primeras horas tras el infarto. En el siguiente gráfico (figura 6) se puede observar la relación entre los niveles de biomarcadores cardíacos en el tiempo (63).

Figura 6: Cinética de los biomarcadores en el IAM (63).



b) Biomarcadores de daño miocárdico en la insuficiencia cardíaca

Se ha objetivado que hasta en un 92% de los pacientes con IC presentan niveles elevados de Tn, sobre todo los pacientes con IC descompensada o enfermedad más avan-

zada. Niveles elevados de Tn se asocian a un aumento de morbilidad y mortalidad tanto en IC aguda como crónica (64). La medición de Tn aporta una información añadida a la medición de péptidos natriuréticos (PN) y factor de supresión tumoral 2 (ST2) (comentados más adelante). Además, se ha demostrado una asociación entre niveles circulantes elevados de Tn con el desarrollo de IC en sujetos asintomáticos (65).

Los mecanismos que producen esta elevación de Tn no están del todo definidos y éstos son múltiples. Algunos de los propuestos son la isquemia subendocárdica, el daño de cardiomiocitos por citocinas inflamatorias o estrés oxidativo, el miocardio hibernado o la apoptosis. Además de otros como la liberación al plasma de Tn desde el citosol de los miocitos lesionado pero viables o por estiramiento de los mismos (64).

c) **Biomarcadores de daño miocárdico en la fibrilación auricular**

La elevación de Tn en pacientes que acuden a urgencias por FA sintomática se ha relacionado con un aumento de la mortalidad a medio plazo (66). Además se ha asociado con un aumento del riesgo de ictus isquémico y muerte de origen cardiovascular (67).

1.2.2. Biomarcadores de remodelado y fibrosis

ST2: se trata de una proteína que forma parte del receptor de interleucina-1 y existe en dos formas, un receptor transmembrana (ST2L) y uno soluble (sST2, denotado como ST2). Interleucina-33 desempeña un papel cardioprotector, previniendo la fibrosis y la hipertrofia cardíaca a través de ST2L. ST2 reduce el efecto cardioprotector de la vía Interleucina-33/ST2L al unirse a Interleucina-33 libre (68). ST2 se encuentra sobreexpresado en condiciones de estrés o lesión miocárdica y se asocia con inflamación y respuesta inmune. Además, se presume que ST2 es secretado por células miocárdicas a consecuencia de sobrecarga cardíaca (69) además de por el endotelio vascular, siendo una de las principales fuentes (70).

Galectina-3 (gal3): pertenece a la familia de las galectinas, las cuales son proteínas de unión a B-galactosidasas. La gal3 es un péptido soluble secretado por macrófagos activados, mastocitos, neutrófilos y eosinófilos (71). Participa en una gran variedad de procesos involucrados en la génesis de fibrosis como son la apoptosis, angiogénesis e inflamación. Además, puede regular los efectos de otras moléculas implicadas en procesos de fibrosis como las citocinas, mediante la retención de sus receptores en la membrana de la superficie del miofibroblasto auricular (72). Su identificación en diferentes vías le ha dado a gal3 una variedad de nombres como proteína de unión a IgE, L-29, CBP30 o CBP35 (73). En el corazón se expresa principalmente en fibroblastos. Es por tanto un marcador en la fase inicial del proceso de fibrosis y de remodelado.

a) **Biomarcadores de remodelado y fibrosis en la cardiopatía isquémica**

En pacientes con IAM con elevación del ST presentar niveles elevados de ST2 es un fuerte predictor de muerte cardiovascular e IC. Los niveles de ST2 proporcionan no sólo información pronóstica independiente de los factores de riesgo tradicionales, sino que también es complementaria a NT-proBNP, y la combinación ofrece una mejor estratificación del riesgo en comparación con la escala de riesgo TIMI (74).

En un reciente artículo de Aleksova et al. (68) se propone un algoritmo de actuación en el IAM (tipo 1 y tipo 2) en el que valores de ST2 <35 ng/ml traducen la ausencia de activación de cascadas de fibrosis con lo cual es improbable el remodelado adverso, niveles entre 35-70 ng/ml traducen moderada activación de cascadas de fibrosis y el remodelado adverso es probable y por último niveles de ST2 >70 ng/ml traducen la activación mecanismos de fibrosis y activación neurohormonal. Mediante la determinación de este biomarcador podrían identificarse aquellos pacientes con mayor riesgo de remodelación adversa del ventrículo izquierdo, para así poder adecuar el manejo de estos pacientes. Para ello se basaron en un estudio que incluyó 1401 pacientes con IAM a los que se les determinaron niveles de ST2, durante un seguimiento de 5 años, con el objetivo principal de mortalidad e IC. La media de ST2 fue de 48,7 ng/ml (percentiles 25-75: 32,5-103,3).

Objetivaron una hazard ratio para mortalidad de 1,73 (95% intervalo de confianza 1,22-2,45) y 3,57 (95% intervalo de confianza 2,57-4,96) para los terciles 2 y 3 respectivamente, y para IC la hazard ratio fue 1,67 (95% CI 1,18-2,37) y 2,88 (95% intervalo de confianza 2,05-4,05) respectivamente, $p < 0,001$ (75).

En cuanto a gal3 hay estudios contradictorios respecto a la elevación de las cifras de gal3 en el IAM (76, 77). Se han objetivado valores mayores de gal3 en pacientes con IAM que en pacientes con angina inestable y a su vez en éstos valores mayores que en angina estable. Además se han objetivado valores mayores de gal3 en enfermedad multivaso respecto a monovaso (77). Así mismo, en pacientes en los que se ha documentado enfermedad arterial coronaria mediante coronariografía con FEVI normal, valores elevados de gal3 se han relacionado de forma significativa con la mortalidad cardiovascular (78).

b) Biomarcadores de remodelado y fibrosis en la insuficiencia cardíaca

El primer estudio en el que se evaluaron los niveles de ST2 fue el estudio PRIDE que incluyó 593 pacientes que acudieron por disnea súbita a urgencias; el grupo en el que se diagnosticó IC aguda presentó de forma significativa niveles más elevados de ST2 (79). Desde entonces el valor de esta molécula en la IC está en auge. De hecho, las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology sobre el manejo de la IC recomiendan (clase IIb, nivel de evidencia B) la medición del ST2, además de otros biomarcadores de fibrosis en pacientes con IC aguda para una estratificación más apropiada (80). ST2, a diferencia de los PN no está influenciado por la edad, el índice de masa corporal (IMC), la función renal o la etiología de la IC (81, 82). Además se ha demostrado que la medición de ST2 en el momento del ingreso de un paciente con IC aguda es superior a la de NT-proBNP en la predicción de la mortalidad a un año (83). Por otro lado, ST2 presenta cambios dinámicos de su concentración en la evolución de la IC. La reducción de los valores de ST2 tras el ajuste de tratamiento de una descompensación de IC se relacionaron con el pronóstico independientemente de los valores de NT-proBNP (84). ST2 es un predictor independiente de la mortalidad a los 60 días y de rehospitalizaciones por

IC y se ha objetivado que un valor >15 ng/ml es un factor predictivo de mortalidad a los 4 años (85).

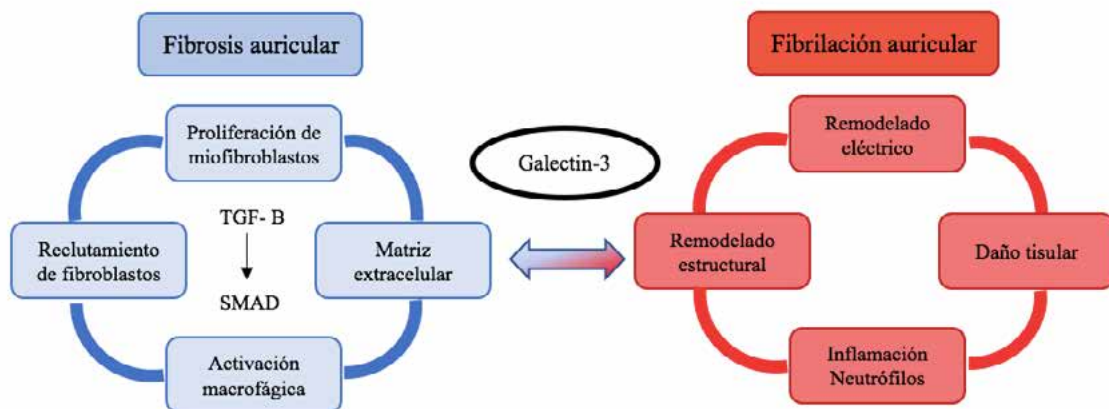
Aleksova et al. (68) proponen un algoritmo de actuación en pacientes que consultan por disnea y que presentan niveles elevados de PN en función del valor de ST2. Valores <35 ng/ml traducen un diagnóstico de IC aguda poco probable, por lo que se deberían buscar otras causas de aumento de los PN; niveles entre 35 y 70 ng/ml se asocian con una IC aguda ligera-moderada por lo que se recomienda instauración de tratamiento diurético acorde a la situación clínica y niveles de sST2 > 70 ng/ml se asocian con una significativa activación del sistema neurohormonal y cascadas de fibrosis, recomendándose la hospitalización y tratamiento neurohormonal con el objetivo de una disminución del ST2 del 30% al alta.

c) **Biomarcadores de remodelado y fibrosis en la fibrilación auricular**

Aunque la utilidad del ST2 no está tan establecida en la FA, en diversos estudios se ha objetivado que este biomarcador se encuentra más elevado en pacientes con FA persistente que paroxística (86). Además, se ha relacionado con la recurrencia de FA tras crioablación. La determinación de este biomarcador podría ser útil para detectar a pacientes con FA originada en las VVPP y que obtendrían mayor beneficio de la ablación que aquellos pacientes con enfermedad más avanzada (87).

Por otro lado, en la FA se produce un daño y remodelado del miocardio auricular, lo que aumenta la síntesis y secreción de gal3 induciéndose la producción de matriz extracelular principalmente a través de la vía de señalización TGF- β /SMAD que ocasiona fibrosis del miocardio auricular (figura 7), perpetuándose los mecanismos que mantienen la FA con el consiguiente aumento los niveles de gal3 (72).

Figura 7. Papel de la gal3 en la progresión del daño auricular en la FA (72).



La gal3 se ha asociado en numerosos estudios con el desarrollo de FA así como con su progresión, siendo más elevada en formas persistentes de la enfermedad (88, 89). Así mismo, los niveles de gal3 se han correlacionado de manera independiente con la extensión de la fibrosis a nivel de la AI mediante resonancia magnética (90).

Gal3 también ha sido estudiada en pacientes con FA persistente sin cardiopatía estructural sometidos a ablación con catéter. Los pacientes en los que recurría la FA presentaban valores mayores de gal3 de forma significativa respecto a los que se mantuvieron en RS, por lo que podría ser un marcador útil para identificar candidatos apropiados para ablación (91).

Gal3 se ha relacionado con un aumento del riesgo trombótico en pacientes con FA. Esto puede explicarse por dos motivos. En primer lugar, se ha asociado previamente con la presencia de diversos factores que aumentan el riesgo trombótico, valorados en la escala CHA₂DS₂-VASc como son la HTA y la edad. Por otro lado, gal3 tiene la capacidad de unirse al factor de von Willebrand que está involucrado en la modulación de la formación inicial del trombo (92, 93). Además, se ha relacionado de forma significativa con la presencia de ecocontraste en la OI y presenta una correlación negativa significativa con la velocidad de vaciado del flujo en la OI valorado por ecocardiograma transesofágico (64).

Debido a la importante implicación de gal3 en la evolución de la FA, así como de otras enfermedades cardiovasculares, se ha promovido el estudio de inhibidores de dicha molécula. Se ha objetivado que el uso de un tipo de galactomanano, GM-CT-01, que se une al dominio de unión a carbohidratos de gal3, redujo tanto el remodelado eléctrico como estructural en un modelo de oveja (94). Igualmente, se ha sugerido la inhibición de la vía TGF- β /SMAD como un mecanismo de reducción de la formación de fibrosis (95).

1.2.3. Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico.

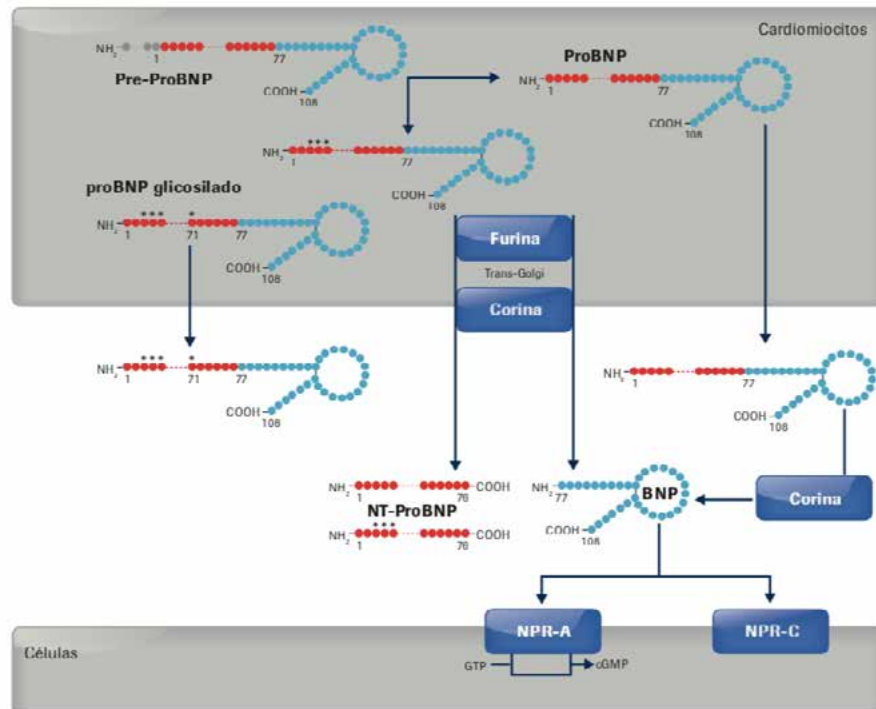
PN: se trata de neurohormonas con efecto diurético y vasodilatador. Existen tres tipos, péptido natriurético auricular (ANP), cerebral (BNP) y el vascular (CNP).

El ANP sintetiza y excreta principalmente en las aurículas aunque también en ventrículos y proviene de una molécula inactiva (proANP) que mediante la acción de una proteasa divide a la molécula inactiva en dos, el fragmento terminal (NT-proANP) y la molécula activa ANP. Ambos traducen sobrecarga a nivel cardíaco, especialmente NT-ANP (96). La porción media del ANP (MR-proANP) ha surgido como un biomarcador en la IC aguda, siendo no inferior al BNP (97) y siendo un factor independiente predictor de IC aguda (98).

El BNP y su forma inactiva consistente en NT-proBNP provienen de una prohormona (proBNP) y son los biomarcadores más utilizados, estudiados y validados (52). BNP es más estable que ANP y tiene una vida media más larga. Además, NT-proBNP es más sensible que BNP para detectar IC (99). En la siguiente figura (figura 8) se muestra la síntesis y secreción de los PN del tipo B.

Figura 8. Síntesis y secreción de los PN del tipo B. Bayés, A, Ordóñez J, Santaló M. (2014). El laboratorio en la patología cardiovascular: Síndrome Coronario Agudo e Insuficiencia Cardíaca. Barcelona, España. Roche ®

GTP: guanosin trifosfato; cGMP: guanosin monofosfato cíclico. NPR-A: receptor de péptidos natriuréticos de tipo A; NPR-C: receptor de péptidos natriuréticos de tipo C.



A pesar de que se descubrieron inicialmente en el cerebro y de ahí su denominación, su síntesis y liberación es mayor a nivel cardíaco en aurículas y ventrículos a consecuencia de la activación del sistema neurohormonal cardíaco secundaria a la sobrecarga y distensión de dichas cavidades (100).

En CNP es producido por el endotelio vascular y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el músculo liso vascular, además se sintetiza a nivel de raíz aórtica y seno coronario en pacientes con IC (101).

a) **Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico en la cardiopatía isquémica**

La valoración de los PN en la cardiopatía isquémica actualmente no está establecida de forma rutinaria aunque se ha estudiado su utilidad en el diagnóstico de la misma. La

isquemia aguda es un estímulo para su síntesis y liberación. El estudio WilCop (102) demostró que la medición de MR-proANP puede detectarse de forma precoz en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST y puede ser de utilidad en aquellos centros en los que no se disponga de test de alta sensibilidad para la detección de Tn de forma temprana. Por otro lado, el aumento de BNP se ha asociado con el aumento de la mortalidad en pacientes tras síndrome coronario agudo (103). Además, en el estudio TACTICS- TIMI 18 (104) realizado en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, los pacientes que presentaron cifras de BNP superiores a 80 pg/ml tenían un riesgo de mortalidad mayor a los 7 días y a los 6 meses.

b) Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico en la insuficiencia cardíaca

La determinación de estos biomarcadores en la IC es fundamental tanto para establecer su diagnóstico como para monitorizar la respuesta al tratamiento y evolución.

El uso de estas moléculas se ha estandarizado en la práctica médica habitual, siendo recomendado en las guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la IC tanto aguda como crónica. El valor principal de estas moléculas es el elevado valor predictivo negativo que presentan, por ello se recomiendan para descartar IC, no para confirmar su diagnóstico (105, 106). Los criterios recogidos en las guías de 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología para descartar IC son los siguientes (107):

-IC aguda: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml , MR-proANP <120 pmol/l (valor predictivo negativo 98%) (106)

-IC crónica: BNP <35 pg/ml y NT-proBNP <125 pg/ml (valor predictivo negativo 94%) (105)

Los PN son útiles en el seguimiento de los pacientes con IC. Los metaanálisis sugieren la utilidad de los PN en optimizar el tratamiento farmacológico y reducir eventos adversos, basado en el objetivo de conseguir un NT-proBNP inferior a 1000 pg/ml en

pacientes ambulatorios. Además, en pacientes hospitalizados se recomienda disponer de los valores en situación de estabilidad e inestabilidad (108).

Existen múltiples situaciones además de la IC que alteran los valores de PN (tabla 5). Por ello se debe hacer una valoración conjunta de los valores de estos péptidos junto a los signos y síntomas que presenta el paciente además de las pruebas complementarias que apoyen el diagnóstico.

Tabla 5. Causas de elevación de PN.

Taquiarritmias	Edad avanzada
Isquemia miocárdica	Cirrosis
Pericarditis	Sepsis
Tromboembolismo pulmonar	Infecciones
Hipoxemia	Hipertiroidismo
Insuficiencia renal	Anemia

c) **Biomarcadores de estrés mecánico o estiramiento miocárdico en la fibrilación auricular**

Los PN se encuentran elevados en pacientes con FA, aunque no hay datos hasta la fecha suficientes para establecer que su concentración en sangre sea un marcador independiente de FA (2). Se ha descrito que en pacientes con FA, con o sin cardiopatía subyacente, el BNP es producido fundamentalmente por las aurículas y no los ventrículos (109). La propia FA produce elevación de estos biomarcadores debido a que la activación caótica de la aurícula disminuye la contractilidad auricular con la consiguiente distensión de la misma y aumento de la producción de este biomarcador. La medición de este biomarcador puede aportar información pronóstica adicional en estos pacientes (110). Se ha objetivado que en pacientes que acuden a urgencias con FA, valores más elevados de NT-proBNP se relacionaron de forma independiente con el aumento de la mortalidad y eventos cardiovasculares mayores (111).

1.2.4. Biomarcadores de inflamación

Proteína C reactiva (PCR): se trata de una proteína que forma parte de la familia de las pentraxinas. Su síntesis se produce en los hepatocitos por estímulo de citocinas, sobre todo de las interleucinas 6, 1 y el factor de necrosis tumoral que se liberan en respuesta a daño de órganos o tejidos, infecciones o estados inflamatorios. Actualmente la medida de la PCR forma parte de la evaluación de cualquier estado inflamatorio (112). Presenta además, un valor predictivo para la enfermedad cardiovascular en una amplia variedad de entornos clínicos.

Fibrinógeno: es una glucoproteína plasmática compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas. Se trata de un reactante de fase aguda que participa en la función endotelial, trombosis e inflamación. La trombina escinde el fibrinógeno formando monómeros de fibrina y la acción proteolítica de otras enzimas produce diferentes productos de degradación del fibrinógeno.

Región media de proadrenomedulina (MR-proADM): se trata de una hormona peptídica con propiedades natriuréticas, vasodilatadoras e hipotensoras expresada en muchos órganos y tejidos como el cardiovascular, renal, pulmonar, cerebrovascular, gastrointestinal y endocrino que deriva de la proadrenomedulina.

a) Biomarcadores de inflamación en la cardiopatía isquémica

La posibilidad de medir concentraciones circulantes de PCR con métodos de alta sensibilidad ha permitido extender su uso a la evaluación de estados inflamatorios subclínicos como en la arteriosclerosis severa. Numerosos estudios han demostrado una asociación significativa entre las concentraciones séricas elevadas de PCR y la prevalencia de aterosclerosis subyacente así como el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes (113-115).

El fibrinógeno, debido a las funciones que desempeña implicado en la agregación plaquetaria, formación de trombina, modulación de la función endotelial, migración de células de músculo liso, interacción con las uniones de plasmina, además de ser un reactivo de fase aguda, se considera un fuerte indicador de riesgo cardiovascular.

En cuanto a MR-proADM aún no hay datos acerca de su utilidad en la valoración del paciente con cardiopatía isquémica.

b) Biomarcadores de inflamación en la insuficiencia cardíaca

En pacientes con IC, concentraciones elevadas de PCR se correlacionaron con mayor severidad y mortalidad de la enfermedad. A pesar de ello, las guías de práctica clínica no recomiendan su uso como biomarcador específico de IC puesto que existen múltiples causas que elevan sus concentraciones.

En cuanto a la valoración del fibrinógeno en pacientes con IC no se dispone de datos en la literatura.

MR-proADM se encuentran aumentados en la IC y sus valores se correlacionan con la disfunción ventricular (116). En el estudio BACH (117) MR-proADM predijo la mortalidad a los 14 días mejor que BNP y NT-proBNP, y mejoró la predicción de mortalidad a 90 días utilizado junto a PN. Además, en el estudio PRIDE (79) tuvo un valor pronóstico independiente de mortalidad.

c) Biomarcadores de inflamación en la fibrilación auricular

La relación entre la inflamación y el estado protrombótico en la FA es bien conocida. Se ha objetivado que la PCR está significativamente asociada con la prevalencia y el riesgo de presentar FA (118) y puede tener un papel potencial en la mejora de la predicción del ACV en los pacientes con FA (119).

No hay estudios que relacionen directamente el fibrinógeno con la FA, sin embargo los niveles de D-dímeros, productos de degradación del fibrinógeno, se han relacionado con el riesgo de ACV, muerte y sangrado en pacientes con FA (120).

Existe muy poca literatura acerca de la implicación de MR-proADM en pacientes con FA. Se ha objetivado un aumento significativo de los niveles de MR-proADM en pacientes con FA sometidos a ablación por radiofrecuencia al día siguiente de la ablación que los autores atribuyen al proceso inflamatorio a consecuencia del procedimiento de ablación más que al propio ritmo cardíaco (121).

1.2.5. Biomarcadores de estrés oxidativo

Urato: es el producto de oxidación final del catabolismo de las purinas. Se trata del principal antioxidante endógeno, sin embargo cuando sus niveles se encuentran elevados generan radicales libres y por ello mayor estrés oxidativo.

a) Biomarcadores de estrés oxidativo en cardiopatía isquémica

El urato es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido que incrementa la mortalidad actuando como modulador directo de la inflamación, la acumulación de lípidos subintimales, el estrés oxidativo y la lesión tisular (122).

b) Biomarcadores de estrés oxidativo en insuficiencia cardíaca

El urato se ha relacionado con un aumento de la mortalidad tanto en IC aguda como crónica (123, 124). Además, se ha objetivado que los niveles de urato en el momento del ingreso son un factor predictor independiente de reingreso o mortalidad por cualquier causa durante el periodo de 30 días tras el alta (123).

c) Biomarcadores de estrés oxidativo en fibrilación auricular

En un metaanálisis publicado en 2018 se ha objetivado que los valores de urato eran mayores de forma significativa en aquellos pacientes con FA respecto a pacientes sin FA (125). En pacientes con FA sometidos a ablación de VVPP, cifras elevadas de urato previas a la ablación se relacionan con una mayor tasa de recurrencia de FA, lo que apoya el papel de la inflamación y del estrés oxidativo como factores importantes asociados a la recurrencia de la arritmia (126).

1.3. POLIMORFISMOS

Un polimorfismo es un segmento de ácido desoxirribonucleico (ADN) para el cual existen dos o más formas alternativas que se encuentran en la población con una frecuencia de al menos 1%. Los tipos más comunes de polimorfismos son los polimorfismos de un solo nucleótido, conocidos como SNPs por sus siglas en inglés, indel (inserciones/delecciones) o cambios estructurales más grandes como variantes de número de copias. Más comúnmente, el polimorfismo genético se refiere a un cambio común de un solo par de bases o un polimorfismo de un solo nucleótido.

El genotipado de los biomarcadores no se ha estudiado en profundidad. En la literatura el polimorfismo más estudiado en referencia a gal3 es rs2274273 y rs4652 (127), y de ST2 rs1558648 and rs13019803 (128) debido a que estos polimorfismos se han relacionado con niveles circulantes de estos biomarcadores.

El gen que codifica la gal3 (LGALS3-“lectin galactoside-binding soluble 3 gene”) se encuentra en el cromosoma 14 (14q22.3) (129). La expresión de este gen se ve afectada por la presencia de varios polimorfismos como rs4652, que se encuentra en el exón 3 posición 292, donde una mutación missense debida a una sustitución del nucleótido adenina (A) por citosina (C) conlleva una secreción irregular de gal3. Junto a este polimorfismo se encuentra rs2274273, el cual implica cambio de C por T (timina).

El gen IL1RL1 codifica el ST2 y se localiza en el cromosoma 2q12 (130). El cambio de C por T en el polimorfismo rs13019803 en la región intrónica de IL1R1 en el cromosoma 2 y el cambio de A por C en el polimorfismo rs1558648 en la misma región y cromosoma pero en el gen IL1RL2 se relaciona con la secreción de ST2 (128).

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

El presente estudio se basa en evaluar las diferencias entre pacientes con FA persistente y sujetos sanos en cuanto los niveles plasmáticos de un panel de biomarcadores relacionados con las enfermedades cardiovasculares.

Además, estos marcadores estarían más elevados en pacientes con un mayor grado de remodelado auricular izquierdo respecto a aquellos con un tamaño menor de la AI. Por otro lado, algunos de estos marcadores podrían relacionarse con determinadas características clínicas basales de los pacientes así como con el tiempo de evolución de la FA, características ecocardiográficas, y con características de la evolución de la FA como la recurrencia tras la CVE. Así mismo, estos biomarcadores podrían tener utilidad para detectar pacientes con IC con FEVI no reducida.

Consideramos que ciertos polimorfismos podrían estar relacionados con los niveles plasmáticos de algunos biomarcadores en pacientes con FA.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. PRINCIPAL:

- Estudiar las diferencias entre los niveles plasmáticos de gal3, ST2, TnT US, NT-proBNP, fibrinógeno, urato y PCR en pacientes con FA y sujetos controles.

3.2. SECUNDARIOS:

- Estudiar la relación entre los biomarcadores mencionados y los parámetros eco-cardiográficos de remodelado auricular más habituales.
- Determinar la posible relación de biomarcadores con escalas de riesgo trombótico y hemorrágico y con el éxito de la CVE.
- Valorar en nuestro grupo de pacientes con FA persistente las diferencias en biomarcadores entre aquellos que asocian IC con FEVI no reducida de aquellos que no presentan IC.
- Analizar las características de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia (IC FEm) y estudiar las diferencias con aquellos que presentan insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC FEp).
- Analizar la relación de los niveles plasmáticos de estos biomarcadores con la incidencia de recurrencias de FA en los 6 meses posteriores a una CVE.
- Evaluar la relación entre polimorfismos y niveles plasmáticos de nuevos biomarcadores (Gal3 y ST2) así como las diferencias en la distribución de polimorfismos entre casos y controles.

IMPORTANCIA
DEL ESTUDIO

4. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

La FA es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Esta arritmia induce cambios morfológicos en la AI lo cual se asocia a una peor evolución clínica. La identificación de los fenómenos fisiopatológicos del remodelado miocárdico de los pacientes con FA podría permitir detectar individuos en riesgo de desarrollar esta patología. El uso de biomarcadores para la detección de estos individuos en riesgo facilitaría la aplicación de procedimientos diagnósticos más exhaustivos. Establecer las diferencias en los valores de los biomarcadores más usados en Cardiología entre pacientes con FA e individuos sanos podría ser el primer paso en esta estrategia.

La CVE, un método usado tradicionalmente para restaurar el RS se asocia a una alta tasa de recurrencias, especialmente determinadas por un mayor tamaño auricular. Si se confirmase la implicación de los marcadores estudiados en el remodelado auricular, se avanzaría en la descripción de nuevas dianas terapéuticas destinadas a frenar los efectos deletéreos de la FA sobre la aurícula. El conocimiento de los mecanismos involucrados en una mayor proporción de recurrencias tras la CVE podría facilitar la selección de pacientes sometidos a esta técnica.

Además, la FA y la IC son enfermedades muy frecuentes que tienen en común síntomas, hallazgos ecocardiográficos y elevación de biomarcadores, por lo que en ocasiones resulta complejo diferenciar ambas entidades, especialmente entre FA e IC con FEVI no reducida.

No existen datos concluyentes sobre si los puntos de corte de los principales biomarcadores para el diagnóstico de IC son igualmente válidos en pacientes con y sin FA, por lo que la generalización en las determinaciones de biomarcadores en la práctica médica puede inducir a error a la hora de establecer el diagnóstico de IC en presencia de patologías relacionadas como la FA.

MATERIAL
Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. ÉTICA

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Burgos (referencia CEIC 1407). Previo a la inclusión, tanto los pacientes como los voluntarios sanos firmaron el consentimiento informado (adjunto en anexo 2). La inclusión en el estudio no influyó en las decisiones clínicas sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que fueron tomadas por el médico habitual del paciente. El tratamiento de los datos personales se ha realizado de forma confidencial y bajo la ley vigente en la fecha de inclusión de los pacientes (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

5.2 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En función de estudios previos, se estima que aproximadamente el 10% de los sujetos sanos y el 30% de los enfermos pudieran presentar biomarcadores elevados. Con estos datos y estimando un riesgo alfa bilateral de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 se planeó incluir 40 controles y 120 casos para obtener diferencias estadísticamente significativas.

Incluimos 115 pacientes con FA no valvular persistente a los que se sometió a CVE programada (casos) y 33 sujetos sanos (controles) pareados por edad. Para ello se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con FA persistente no valvular sintomática (disnea, fatigabilidad e intolerancia al ejercicio entre otros) que iban a ser sometidos a CVE en el Hospital Universitario de Burgos en el periodo comprendido entre el 17 de abril de 2015 y el 14 julio de 2017.

Se realizó una extracción de muestra de sangre periférica previa a la CVE que era analizada el mismo día en el laboratorio de nuestro centro.

Todos los pacientes presentaban un ecocardiograma transtorácico que había sido realizado en la Unidad de Imagen Cardíaca de nuestro centro en los últimos 6 meses previos a la realización de la CVE.

Para seleccionar a los controles se realizó una entrevista clínica a familiares de pacientes ingresados en la planta de hospitalización de Cardiología entre el 17 de abril de 2015 y el 14 julio de 2017. Se incluyeron aquellos sujetos que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían ninguno de exclusión. Todos ellos firmaron el consentimiento informado (anexo 2).

Inicialmente realizamos un estudio transversal a nivel basal para comparar los niveles séricos de los biomarcadores en casos y controles. Se estudiaron también las diferencias en variables clínicas entre ambos grupos. Se realizó un estudio de subgrupos preespecificado para comparar las diferencias en biomarcadores entre los pacientes con FA con y sin IC. Además se analizaron las diferencias entre pacientes con IC FE_p e IC FE_m en aquel grupo de pacientes con IC. Posteriormente realizamos un estudio de cohortes en los casos en los que analizamos diversas variables clínicas, ecocardiográficas y analíticas incluyendo diferentes biomarcadores implicados en los mecanismos de desarrollo y mantenimiento de la FA y realizamos un seguimiento de los mismos para detectar la influencia de estos factores en la recurrencia de FA.

5.2.1. Definición de fibrilación auricular persistente

Definimos como FA persistente aquella que se mantuvo al menos durante 7 días. Dentro de este grupo incluimos también las persistentes de larga duración.

5.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

a) Casos

a.1) Criterios de inclusión

- Pacientes con FA persistente sometidos a CVE programada que presenten síntomas atribuibles a la FA (disnea, intolerancia al ejercicio, fatiga...).

a.2) Criterios de exclusión

- Cardiopatía estructural significativa (valvulopatías moderadas o graves, FEVI menor al 40%, miocardiopatía hipertrófica y miocardiopatía infiltrativa) en el momento actual o en su historia previa.
- Presencia de otras arritmias diferentes a FA (flutter auricular y taquicardia auricular entre otras).
- Prótesis valvulares.
- Trombo en AI.
- Ablación de VVPP en los últimos 3 meses.
- CVE o farmacológica en los últimos 3 meses.
- Síndrome coronario agudo o ictus en el último mes.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Enfermedad orgánica grave: cirrosis, neoplasias, conectivopatías.

- Incapacidad para realizar seguimiento clínico.
- Pacientes asintomáticos.

b) Controles

b.1) Criterios de inclusión

- Voluntarios sanos.
- Ausencia de antecedentes de FA.
- Ausencia de enfermedad orgánica grave.

b.2) Criterios de exclusión

- No cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.

5.2.3. Cardioversión eléctrica

El procedimiento de CVE se llevó a cabo en la Unidad de Electrofisiología de nuestro centro tras ser indicada por el cardiólogo responsable del paciente. Todos los pacientes habían sido previamente informados tanto de su indicación como de los riesgos y beneficios de la CVE por su cardiólogo y habían firmado el consentimiento informado para su realización.

El procedimiento se llevó a cabo utilizando un desfibrilador bifásico, mediante descarga sincronizada a 200 J, con palas en disposición anteroapical o anteroposterior según las características del paciente, con monitorización continua (eléctrica, de tensión arterial y saturación de oxígeno), bajo sedación profunda, con propofol o con etomidato y midazolam ajustados por peso.

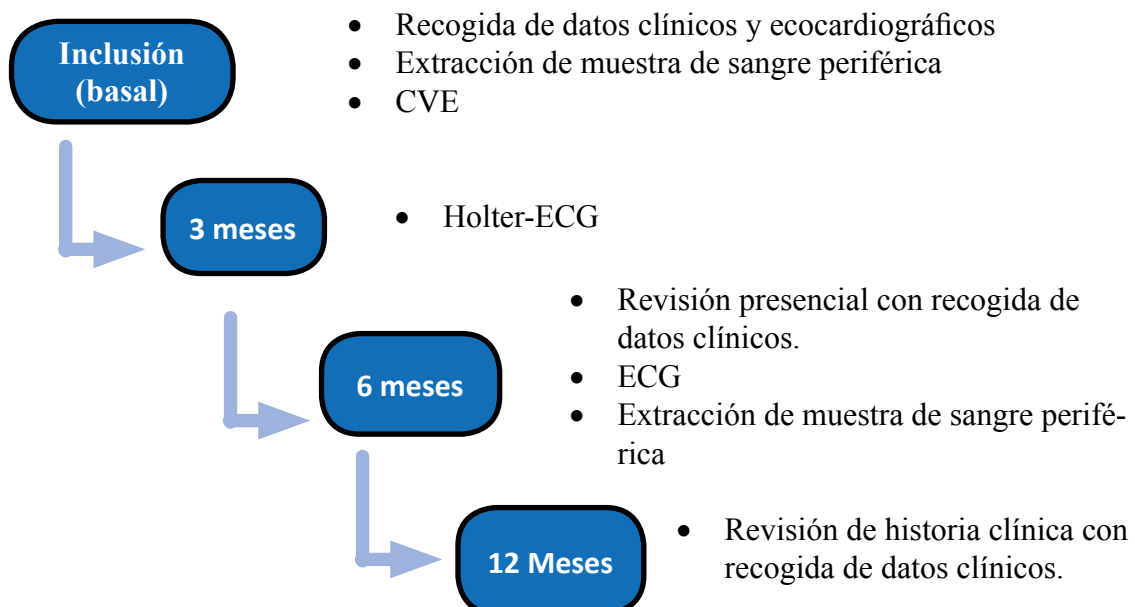
5.2.4. Seguimiento

La inclusión del paciente en el estudio (nivel basal) se realizó el mismo día en el que se realizó la CVE. A nivel basal se realizó la recogida de variables clínicas, ecocardiográficas y analíticas, incluyendo la determinación de biomarcadores. El seguimiento electrocardiográfico fue de 6 meses y el seguimiento clínico de 12 meses. A los 3 meses se realizó un holter-ECG, a los 6 meses se revisó a los pacientes de forma presencial realizándose recogida de datos clínicos, eléctricos con realización de ECG y analíticos con extracción de nueva muestra sanguínea. Finalmente, a los 12 meses se realizó recogida de datos clínicos de forma no presencial mediante revisión de historia clínica.

El estudio de eventos clínicos en el seguimiento tiene finalidad meramente descriptiva ya que se espera una baja incidencia de los mismos y con el diseño del estudio no se tendría suficiente potencia para buscar diferencias significativas.

La línea temporal del seguimiento de nuestros pacientes se explica en el siguiente esquema (figura 9):

Figura 9: Línea temporal del seguimiento.



5.3. VARIABLES ESTUDIADAS BASALES Y EN EL SEGUIMIENTO

5.3.1 Variables analizadas a nivel basal

a) Variables clínicas (diagnóstico previo obtenido de historia clínica electrónica)

- Edad.
- Sexo.
- Diagnóstico previo de HTA.
- Diagnóstico previo de DM.
- Tabaquismo (fumador activo o exfumador desde hace menos de 1 año).
- Diagnóstico previo de EPOC.
- Diagnóstico previo de SAHS.
- IRC (definida como filtrado glomerular <30 ml /min o diagnóstico previo).
- IC. En esta variable se incluyeron pacientes con síntomas relacionados con IC como disnea, intolerancia al ejercicio y fatiga que presentaban FEVI $<50\%$ y/o disfunción diastólica (definida por volumen de AI >34 ml/m² o E/e' >8) (107).
- IC-FEp. En esta variable se incluyeron aquellos pacientes que presentaban IC según la definición anterior que presentaban FEVI $>50\%$.

- IC-FEm. En esta variable se incluyeron aquellos pacientes que presentan IC según la definición anterior con FEVI 40-49,9%.
- Diagnóstico previo de ictus o AIT.
- Diagnóstico previo de IAM con o sin elevación del ST.
- IMC. Se consideró obesidad si el IMC era mayor o igual a 25 kg/m².
- Superficie corporal. Calculada según la fórmula $[(\text{peso-Kg} \times 4) + 7] / [\text{peso-Kg} + 90]$
- Riesgo trombótico (mediante escala CHA₂DS₂-VASc) y riesgo hemorrágico (mediante la escala HAS-BLED).
- Anticoagulación (si estaban bajo tratamiento anticoagulante y tipo de anticoagulante).
- Toma previa de antiarrítmicos y clase.
- Éxito de la CVE. Definida como aquella tras la cual se consigue pasar a RS.
- Recurrencia inmediata de la CVE. Definida como aquella en la que tras pasar a RS presenta nueva caída en FA en los primeros minutos tras la realización de la misma.

b) Variables ecocardiográficas

- Área AI indexada.
- Volumen AI indexado.

- Septo interventricular (SIV).
- Velocidad máxima de la onda E.
- Pendiente de la onda E.
- E/e' lateral.
- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) indexado.
- Diámetro telesistólico del VI (DTSVI) indexado.
- Volumen telediastólico del VI (VTDVI) indexado
- Volumen telesistólico del VI (VTSVI) indexado
- FEVI según método de Simpson biplano.

c) Variables analíticas:

- Urea
- Creatinina
- Filtrado glomerular
- Hemoglobina
- NT-proBNP
- Urato

- PCR
- TnT US
- Fibrinógeno
- Gal3
- ST2

5.3.2 Variables analizadas en el seguimiento (obtenidas mediante entrevista clínica o por consulta de registros clínicos electrónicos):

a) Variables clínicas

- Muerte por cualquier causa.
- Ictus o accidente isquémico transitorio. Definidos por la presencia de daño cerebral agudo permanente o transitorio debido a isquemia cerebral.
- IAM con y sin elevación del ST. Definido por la presencia de elevación y/o descenso de marcadores de daño miocárdico, asociando síntomas de isquemia miocárdica, electrocardiográfica (cambios isquémicos nuevos con alteración de la onda T o segmento ST, tanto ascenso como descenso y desarrollo de ondas Q patológicas) y/o ecocardiográfica (evidencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria) (58).
- Combinado de muerte y/o ictus y/o IAM.
- Sangrado mayor (definido como aquel sangrado con evidencia clínica acompañado de un descenso en las cifra de hemoglobina de al menos 2 g/dl, aquel que implique la necesidad de transfusión de al menos dos concentrados de

hematíes, aquel que se produce en un lugar crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, intraarticular, intramuscular causando síndrome compartimental, pericárdico, retroperitoneal) o aquel que causa muerte (131)

- Sangrado menor (considerado todo aquel sangrado que no se considera mayor) (132).
- Ingreso por IC. Definida por la presencia de síntomas y signos relacionados con IC como son disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna y edemas en clase funcional III/IV de la New York Heart Association, de cualquier etiología excepto la isquémica.
- Recurrencia eléctrica de la FA y tiempo hasta la misma. Definida como cualquier episodio de FA superior a 30 segundos detectado tanto en el holter-ECG y el ECG protocolizados en el seguimiento como en cualquier ECG realizado por cualquier motivo durante este periodo.
- Continuidad del tratamiento antiarrítmico.

b) Variables analíticas

- Urea
- Creatinina
- Hemoglobina
- NT-proBNP
- Urato

- PCR
- TnT US
- Fibrinógeno
- Gal3
- ST2

5.4 Procesamiento de muestras

A todos los pacientes se les extrajo una muestra de sangre periférica previa a la realización de la CVE y a los 6 meses de la CVE, realizado por el equipo de Enfermería del Servicio de Cardiología de nuestro centro. Las muestras fueron llevadas directamente al laboratorio de Análisis Clínicos de nuestro centro donde fueron procesadas y analizadas. A todos los pacientes se les realizó hemograma, bioquímica y coagulación, además de análisis de ADN.

La extracción de ADN se realizó de forma automática mediante el uso de partículas magnéticas en un MagNA Pure Compact ® (Roche). Para ello se utilizaron 400 microlitros de sangre total (tubo EDTA) para obtener un eluido de 100 microlitros. El kit de reactivos utilizado fue MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation kit I.

5.5. Medida de biomarcadores

Mediante método coagulométrico de Clauss se llevó a cabo la determinación cuantitativa del fibrinógeno, en un autoanalizador STA-R ®Evolution (Stago). Su límite inferior de detección es de 40 mg/dl, los estudios de repetibilidad muestra un coeficiente de variación (CV) <1.72% y los de precisión un CV <4.73%.

La PCR se midió mediante prueba turbidimétrica en un cobas c501® (Roche). El límite inferior de medición es de 0.3 mg/l, su CV <3.6% en estudios de repetibilidad y CV <11.1% en los de precisión. Este es un método estandarizado frente a la preparación de referencia BCR470/CRM470 del Instituto para materiales y mediciones de referencia.

Para la determinación de urato se utilizó un método enzimático colorimétrico en un cobas c502® (Roche), con un CV <1% e <1,6% en repetibilidad y precisión respectivamente. Su límite inferior de detección es 0,2 mg/dl.

Los niveles de TnT US y NT-pro BNP se determinaron en un cobas e601® (Roche) por medio de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). El test inmunológico de TnT US está estandarizado frente al método Enzymun-Test Troponin T (CARDIAC T). El límite inferior de detección es 3 ng/l, los estudios de repetibilidad muestran un CV <3,7% y los de precisión un CV <4%. Respecto al test proBNP, trazado frente a NT-proBNP puro y sintético por pesaje, su límite inferior de detección es de 5 pg/ml y sus CV <3,5 %.

La medición de gal3 se llevó a cabo en un Architect®i1000SR (Abbott) por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA®). Su límite inferior de detección es 1 ng/ml. La precisión del método muestra un CV $\leq 10\%$ para concentraciones entre 4 mg/ml y 114 ng/ml, y el coeficiente de correlación (R) $\geq 0,9$ comparándolo con el ensayo BGM Galectin-3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Aspect-PLUS®ST2 Rapid Test (Critical Diagnostics) es el test utilizado para determinar ST2. Inmunoensayo cuantitativo de flujo lateral monoclonal de fase doble, con límite inferior de detección 12,5 ng/ml, y un promedio de CV de 10,4% intraensayo y 13,6% interensayo en cuanto a precisión. Técnica comparable con el ensayo Presage ST2 (ELISA), y con un valor de $R^2=0,92$ en el análisis de concordancia (133).

5.6. Análisis de polimorfismos

Los polimorfismos se analizaron a partir de una muestra de sangre periférica extraída a nivel basal. Los polimorfismos estudiados fueron rs13019803 y rs1558648 de ST2 y rs4652 y rs2274273 de gal3.

Los alelos mutados de rs13019803 cambian una base nitrogenada de C por una de T, los de rs1558648 cambian una A por una C, los de rs4652 cambian una A por una C y los de rs2274273 cambian una C por una T. Calculamos el equilibrio de Hardy-Weinberg y comprobamos que la población se encuentra en equilibrio genético. Usamos un modelo dominante que considera de forma conjunta los homocigotos y heterocigotos para el alelo mutado.

Para llevar a cabo el análisis de polimorfismos se realizó una reacción en cadena de polimerasa a tiempo real con análisis de curvas de fusión. No se realizó cuantificación del ADN.

Este método permite detectar y evaluar la progresión de la reacción de amplificación en cada uno de sus ciclos. Se fundamenta en la adaptación de un termociclador a un lector de fluorescencia que detecta la fluorescencia emitida por sondas que identifican de manera específica el producto de la reacción en cadena de polimerasa.

El incremento de ADN en cada ciclo de amplificación se corresponde con un aumento de hibridación de las sondas, lo que conlleva un aumento en la misma proporción de fluorescencia emitida.

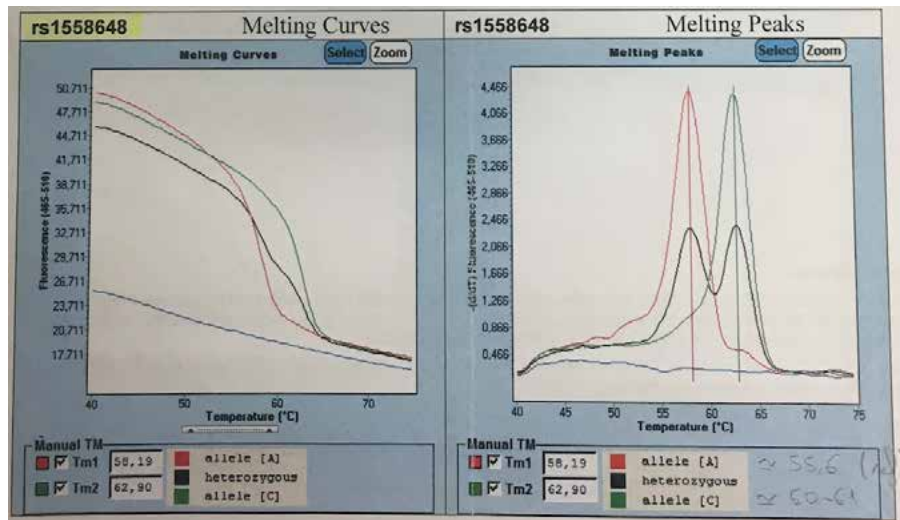
Para llevar a cabo esta técnica se utilizó un LightCycler 2.0 ® (Roche). El reactivo que contiene las sondas fluorescentes y los primers (LightSNiP ®) son de TIB MOLBIOL y el resto de reactivos de la reacción en cadena de polimerasa (la enzima FastStar, nucleótidos, el agua de la reacción en cadena de polimerasa y el cloruro magnésico) son el kit “FastStar DNA Master HybProbe” ® (Roche).

Para preparar la *master mix* se añadieron en un eppendorf los siguientes componentes (cantidades para 1 muestra): *primer* y sonda (1 microlitro de “Parameter Specific Reagents”), enzima y nucleótidos (2 microlitros de “FastStar DNA Master HybProbe”), 10,4 microlitros de agua de reacción en cadena de polimerasa y 1,6 microlitros de cloruro magnésico. En cada capilar se colocaron 15 microlitros de *master mix* junto con 5 microlitros de ADN extraído y se llevaron al termociclador (LightCycler 2.0 ®). La siguiente tabla muestra la programación del termociclador para el genotipado de los polimorfismos (tabla 6).

Tabla 6. Programación del termociclador para el genotipado de los polimorfismos

Programación	Desnaturalización	Ciclado			Fusión			Enfriamiento
Parámetro								
Modo de análisis	Ninguno	Cuantificación			Curvas de fusión			Ninguno
Ciclos	1	45			1			1
Segmento	1	1	2	3	1	2	3	1
Objetivo [°C]	95	95	60	72	95	40	75	40
Tiempo [hh:mm:ss]	00:10:00	00:00:10	00:00:10	00:00:15	00:00:30	00:02:00	00:00:00	00:00:30
Frecuencia Rampa [°C/s] 384	4,6	4,6	2,4	4,6	4,6	2,0	-	2,0
Frecuencia Rampa [°C/s] 96	4,4	4,4	2,2	4,4	4,4	1,5	-	1,5
Modo de adquisición	Ninguno	Ninguno	Único	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Continuo	Ninguno
Adquisición [por °C]					3			

Posteriormente se realizó el análisis de las curvas de fusión. Con el aumento progresivo de temperatura se desnaturalizan las hebras de ADN, y en consecuencia baja la fluorescencia. La temperatura a la cual la mitad de las hebras de ADN se separan, es la temperatura de fusión, específica de cada alelo. Varía en función de la facilidad que tiene la secuencia objetivo para unirse a la sonda. Esta temperatura se obtiene de la gráfica de la derivada negativa de la fluorescencia con respecto a la temperatura, representando cada pico un producto de amplificación. Cuando se objetivan dos picos se trata de dos alelos diferentes, heterocigosis, en cambio un único pico traduce alelos iguales, homocigosis.

Figura 10. Análisis de curvas de fusión. Ejemplo del polimorfismo rs1558648 de *IL1RL2* (ST2)

5.7. Análisis estadístico

Todos los datos de las variables clínicas analizadas fueron inicialmente incluidos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Posteriormente fue transferida para efectuar el análisis estadístico al programa SPSS® Statistics for Windows software, versión 20.0 (IBM, Chicago, Illinois, EEUU).

Para analizar la frecuencia estadística de las variables cuantitativas se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para diferenciar aquellas que seguían una distribución normal de las que no. Las variables cuantitativas normales se expresaron como media \pm desviación típica y las variables cuantitativas no normales se expresaron como mediana \pm rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresaron en valor absoluto y porcentajes.

5.7.1. Análisis univariante

Para realizar el contraste de hipótesis se utilizaron test paramétricos para las variables normales y no paramétricos para las variables no normales.

Para valorar la relación de los biomarcadores con las variables ecocardiográficas, riesgo trombótico, hemorrágico y duración de la FA fue necesario dicotomizar las variables cuantitativas. Los biomarcadores se dicotomizaron mediante la realización de una curva característica operativa del receptor (COR) y la elección del mejor punto de corte.

En cuanto a las variables ecocardiográficas se consideró a la AI dilatada si el área de la AI $>34 \text{ mm}^2$; se consideró disfunción ventricular si el valor de la FEVI $<50\%$; se consideró disfunción diastólica si $E/e' >8$; para considerar que el paciente presenta datos de IC se tuvo en cuenta si presentaba disfunción ventricular + alteración diastólica (FEVI $< 50\%$ y $E/e' >8$ y/o $AI >34 \text{ mm}^2$) (107, 134, 135).

En el caso del riesgo trombótico se consideró la variable $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ y para el hemorrágico $\text{HAS-BLED} \geq 3$ (según se recoge en la literatura (2)). Para valorar la duración de la FA se creó la variable (duración >120 días).

Para determinar la asociación entre dos variables cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado. Para determinar la asociación entre una variable cualitativa y una cuantitativa se utilizó tStudent (en variables normales) o U de Mann-Whitney (en no normales). Para determinar la asociación entre dos variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o regresión lineal simple.

5.7.2 Análisis multivariante

Para realizar el análisis multivariante se utilizó la regresión lineal múltiple. Se incluyeron las variables que mostraron significación estadística en el análisis univariable o con relevancia clínica.

5.7.3 Análisis de supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan Meier para estudiar la relación de los diferentes biomarcadores con la recurrencia de la FA.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

6.1.1 Características basales de la población

Incluimos 115 pacientes con FA no valvular persistente a los que se sometió a CVE programada (casos) y 33 sujetos sanos (controles) pareados por edad. Las características clínicas de cada grupo se describen en las tablas 7 y 8.

a) Casos

Tabla 7: Características clínicas de los casos.

Variable	Número absoluto	Porcentaje (%)	Media \pm desviación típica
Edad (años)			63 \pm 9
Varón	82	71,30	
HTA	65	56,52	
DM	15	13,04	
EPOC	5	4,34	
Fumador	19	16,52	
IRC	2	1,73	
Ictus	3	2,60	
IAM previo	6	5,21	
SAHS	10	8,69	
Obesidad	81	70,43	
CHADs2-VASc \geq 2	59	51,30	
HAS-BLED \geq 3	8	6,95	
AVK	29	25,21	
ACOD	78	67,82	
Antiarrítmico pre-CVE	47	40,90	
Antiarrítmico post-CVE	68	59,10	

b) **Controles**

Tabla 8: Características clínicas de los controles

Variable	Número absoluto	Porcentaje (%)	Media ± desviación típica
Edad (años)			62 ± 11
Varón	17	51,51	
HTA	15	45,45	
DM	4	12,12	
EPOC	1	3,03	
Fumador	8	24,24	
IRC	1	3,03	
Ictus	1	3,03	
SAHS	2	6,06	

6.1.2 Características ecocardiográficas

El estudio de los parámetros ecocardiográficos se resume en la tabla 9.

Se incluyen aquellas variables que traducen dilatación auricular, disfunción ventricular sistólica (FEVI <50%) y diastólica (E/e', SIV y área AI).

Tabla 9. Parámetros ecocardiográficos.

Variable	Número absoluto	Porcentaje (%)	Media/ mediana \pm desviación típica/ rango
Área AI indexada (mm/m ²)			25,15 \pm 5,76
Volumen AI indexado (ml/m ²)			75,62 \pm 28,73
SIV (mm)			11,11 \pm 2,31
Velocidad de la onda E (cm/s)			95,88 \pm 27,37
Pendiente de la onda E (cm/s)			555,55 \pm 242,21
E/e' lateral			15,24 \pm 44,78
DTDVI indexado (mm/m ²)			51,89 \pm 10,81
DTSVI indexado (mm/m ²)			35,38 \pm 10,46
VTDVI (ml/m ²)			98,63 \pm 33,87
VTSVI (ml/m ²)			42,35 \pm 18,64
FEVI por Simpson biplano (%)			59,41 \pm 8,40
E/e' >8	27	23,47	
Disfunción ventricular (FEVI < 50%)	14	12,17	
Área AI indexada >34 mm/m ²	64	55,65	

6.1.3 Subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca

a) Pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo no reducida

En este grupo se incluyeron 72 pacientes (62,60% del total) que cumplieron criterios de IC con FEVI no reducida como son la presencia de síntomas compatibles y FEVI 40-49,9% y/o dilatación de la AI y/o E/e' >8. Las características basales del grupo de pacientes con IC con FEVI no reducida se recogen en la tabla 10 y las variables analíticas en la tabla 11.

Tabla 10: Características basales del grupo IC con FEVI no reducida.

Variable	Número absoluto	Porcentaje (%)	Media ± desviación típica
Edad (Años)			64±8
Varón	49	68,05	
HTA	43	59,72	
DM	10	13,88	
EPOC	4	5,55	
Fumador	13	18,05	
IRC	1	1,38	
Ictus	1	1,38	
IAM previo	4	5,55	
SAHS	8	11,11	
Obesidad	60	83,33	
Tratamiento antiarrítmico	32	44,44	

Tabla 11: Características analíticas del grupo IC con FEVI no reducida.

Variable	Media/ mediana	Desviación típica/ rango
NT-proBNP (pg/ml)	1180,92	876,46
Gal3 (ng/ml)	17,11	4,66
ST2 (ng/ml)	35,89	17,07
Fibrinógeno (mg/dl)	339,25	82,63
TnT US (ng/L)	11,26	7,06
Urato (mg/dl)	6,11	1,56
PCR (mg/L)	6,12	18,45
Hemoglobina (g/dl)	14,89	1,47
Creatinina (mg/dl)	0,95	0,20
Filtrado glomerular (ml/min)	78,28	14,91

b) Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia

14 pacientes (12,17% del total) cumplieron criterios de IC FEm (FEVI <50% y dilatación de la AI y/o E/e' >8). Las características basales del grupo de pacientes con IC FEm se recogen en la tabla 12 y las variables analíticas en la tabla 13.

Tabla 12: Características basales del grupo IC FEm

Variable	Número absoluto	Porcentaje (%)	Media ± desviación típica
Edad (Años)			64±6
Varón	12	85,71	
HTA	8	57,14	
DM	4	28,57	
EPOC	2	14,28	
Fumador	3	21,42	
IRC	0	0	
Ictus	0	0	
IAM previo	2	14,28	
SAHS	1	7,14	
Obesidad	10	71,42	
Tratamiento antiarrítmico	4	28,57	

Tabla 13: Características analíticas del grupo IC FEm

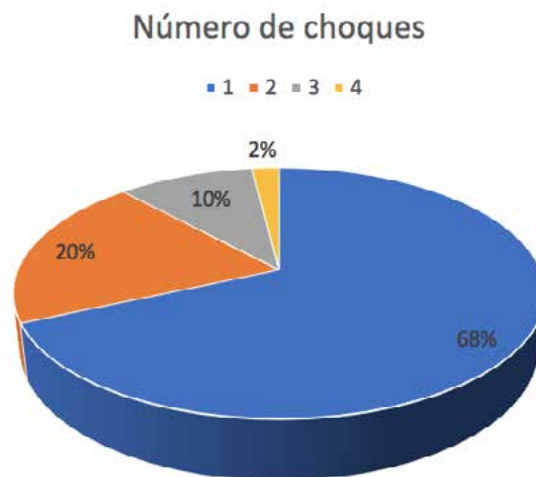
Variable	Media/ mediana	Desviación típica/ rango
NT-proBNP (pg/ml)	1111,00	648,95
Gal3 (ng/ml)	17,45	5,30
ST2 (ng/ml)	40,96	20,99
Fibrinógeno (mg/dl)	353,85	113,81
TnT US (ng/L)	15,21	8,02
Urato (mg/dl)	6,72	2,06
PCR (mg/L)	3,28	3,66
Hemoglobina (g/dl)	79,63	14,43
Creatinina (mg/dl)	0,97	0,20
Filtrado glomerular (ml/min)	14,51	1,45

6.1.4 Características de la fibrilación auricular y resultados de la cardioversión

Todos los pacientes incluidos presentaban FA persistente sintomática aunque no conocemos la fecha exacta del inicio de la FA.

De los 115 pacientes incluidos, la CVE resultó exitosa en 107 pacientes (93%). El número de choques que precisaron para pasar a RS se describe en el siguiente gráfico (figura 11).

Figura 11: Número de choques precisados para pasar a RS



Tras la CVE, 12 pacientes (10,4%) presentaron una recurrencia inmediata.

1.1.5. Medida de biomarcadores

Las características analíticas se describen en las tablas 14, 15 y 16.

a) Casos

Tabla 14: Características analíticas y biomarcadores de los casos a nivel basal.

Variable	Media	Desviación típica
NT-proBNP (pg/ml)	1054,20	833,30
Gal3 (ng/ml)	16,87	4,89
ST2 (ng/ml)	35,43	15,89
Fibrinógeno (mg/dl)	329,40	75,87
TnT US (ng/L)	10,25	6,11
Urato (mg/dl)	6,11	1,45
PCR (mg/L)	5,06	14,80
Hemoglobina (g/dl)	14,97	1,43
Creatinina (mg/dl)	0,95	0,19
Filtrado glomerular (ml/min)	79,45	15,23

Tabla 15: Características analíticas y biomarcadores de los casos a los 6 meses de seguimiento.

Variable	Media	Desviación típica
NT-proBNP (pg/ml)	621,23	954,35
Gal3 (ng/ml)	15,05	4,60
ST2 (ng/ml)	36,09	19,87
Fibrinógeno (mg/dl)	347,26	81,74
TnT US (ng/L)	11,33	7,64
Urato (mg/dl)	7,86	8,68
PCR (mg/L)	4,99	9,58
Creatinina (mg/dl)	0,97	0,19

b) Controles

Tabla 16: Características analíticas y biomarcadores de los controles.

Variable	Media	Desviación típica
NT-proBNP (pg/ml)	58,31	59,40
Gal3 (ng/ml)	22,71	21,94
ST2 (ng/ml)	27,43	10,95
Fibrinógeno (mg/dl)	315,33	73,31
TnT US (ng/L)	8,42	6,85
Urato (mg/dl)	6,38	7,68
PCR (mg/L)	2,46	2,10
Hemoglobina (g/dl)	14,56	1,29
Creatinina (mg/dl)	0,79	0,12
Filtrado glomerular (ml/min)	90,54	10,07

6.1.6 Medida de polimorfismos

En la siguiente tabla (tabla 17) se muestra la distribución de los genotipos de los 4 polimorfismos en nuestra muestra agrupados por presencia o no del alelo mutado:

Tabla 17: Distribución de los genotipos entre los pacientes y sujetos sanos

	Casos (N=115)	Controles (N=33)
rs13019803 (ST2)		
CC	87 (75,65%)	29 (87,87%)
CT	28 (24,34%)	4 (12,12%)
rs1558648 (ST2)		
AA	78 (67,82%)	26 (78,78%)
AC/CC	37 (32,17%)	7 (21,21)
rs4652 (gal3)		
AA	43 (37,39%)	13 (39,39%)
AC/CC	71 (61,73%)	20 (60,60%)
rs2274273 (gal3)		
CC	48 (41,73%)	13 (39,39%)
CT/TT	66 (57,39%)	20 (60,60%)

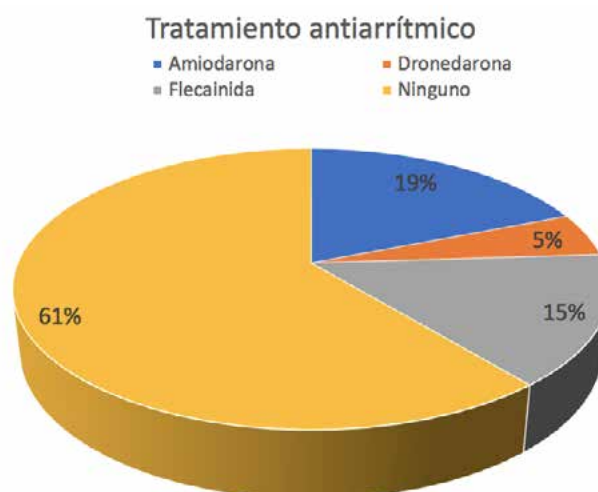
En uno de los pacientes no fue posible la determinación de los polimorfismos de gal3 puesto que no existía suficiente cantidad de ADN en la muestra procesada.

6.1.7. Eventos en el seguimiento

a) Recurrencias

Se detectaron 71 recurrencias (61,7%) entre los 115 pacientes. La mayoría de las recurrencias (60,56%) ocurrieron en los 3 primeros meses. A 12 pacientes (10,43%) se les realizó una nueva CVE durante los 6 primeros meses del seguimiento. Del total de pacientes, 45 (39,1%) continuaban con tratamiento antiarrítmico. En el siguiente gráfico se muestra la distribución del tratamiento antiarrítmico que presentaban los pacientes a los 6 meses del seguimiento (figura 12).

Figura 12: Distribución del tratamiento antiarrítmico en el seguimiento.



b) Otros eventos

A los 6 meses de seguimiento se detectaron 1 caso de ictus, 4 ingresos por IC, 15 sangrados menores y 2 muertes. No se detectó ningún caso de sangrado mayor ni IAM.

A los 12 meses se detectaron un total de eventos acumulados de 1 ictus, 6 ingresos por IC, 16 sangrados menores y 2 muertes. No se detectó ningún caso de sangrado mayor ni IAM.

6.2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

6.2.1 Diferencias en las características basales entre casos y controles.

Las diferencias encontradas en cuanto a características basales entre casos y controles se describen en la tabla 18. Únicamente ser varón se relacionó significativamente con la presencia de FA.

Tabla 18: Diferencias entre casos y controles en características basales.

Variable	Casos (N=115)	Controles (N=33)	P
Edad (años)	63 ± 9	62 ± 10	0,464
Varón	82 (71,30 %)	17 (51,51 %)	0,033
HTA	65 (56,52 %)	15 (45,45 %)	0,261
DM	15 (13,04 %)	4 (12,12 %)	0,889
EPOC	5 (4,34 %)	1 (3,03 %)	0,729
Fumador	19 (16,52 %)	8 (24,24 %)	0,322
IRC	2 (1,739 %)	1 (3,03 %)	0,643
Ictus	3 (2,60 %)	1 (3,03 %)	0,895
IAM previo	6 (5,21 %)	1 (3,03%)	0,602
SAHS	10 (8,69 %)	2 (6,06 %)	0,625

6.2.2 Diferencias en los biomarcadores y otras variables analíticas entre casos y controles.

a) Análisis univariante

Las diferencias encontradas en las variables analíticas entre casos y controles se describen en la tabla 19. La función renal (creatinina y filtrado glomerular), NT-proBNP, ST2 y TnT US medidos a nivel basal en casos y controles se relacionaron de forma significativa con la presencia de FA.

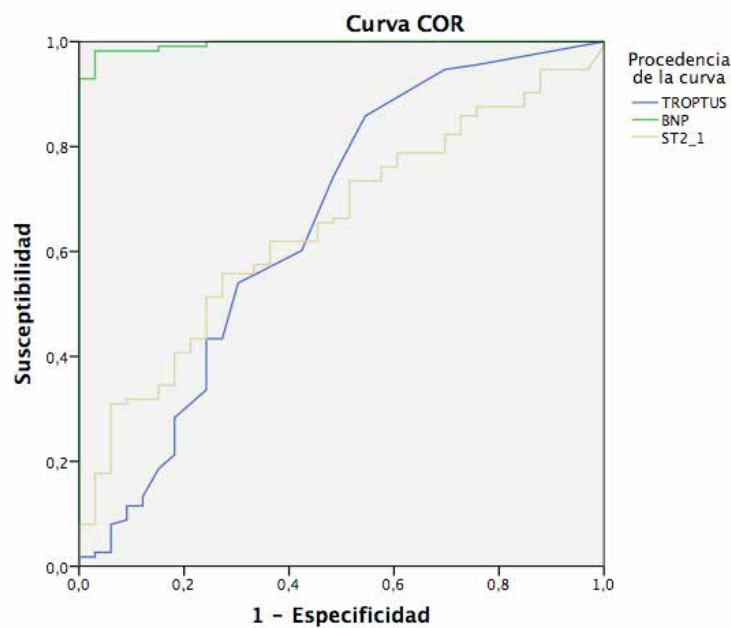
Tabla 19: Diferencias entre casos y controles en biomarcadores y otras variables analíticas.

Variable	Casos (media ± desviación típica)	Controles (media ± desviación típica)	P
NT-proBNP (pg/ml)	1054,20 ± 833,30	58,31± 59,40	<0,001
Gal3 (ng/ml)	16,87 ± 4,89	22,71 ± 21,94	0,139
ST2 (ng/ml)	35,43 ± 15,89	27,43 ± 10,95	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	329,40 ± 75,87	315,33 ± 73,31	0,346
TnT US (ng/L)	10,25 ± 6,11	8,42 ± 6,85	<0,001
Urato (mg/dl)	6,11 ± 1,45	6,38 ± 7,68	0,845
PCR (mg/L)	5,06 ± 14,8	2,46 ± 2,10	0,326
Hemoglobina (g/dl)	14,97 ± 1,43	14,56 ± 1,29	0,150
Creatinina (mg/dl)	0,95 ± 0,19	0,79 ± 0,12	<0,001
Filtrado glomerular (ml/min)	79,45 ± 15,23	90,54 ± 10,07	<0,001

b) Curva COR

Para conocer el rendimiento de los distintos biomarcadores se realizó una curva COR incluyendo aquellos biomarcadores que fueron estadísticamente significativos en el análisis univariante. NT-proBNP fue el biomarcador con mayor rendimiento para diferenciar pacientes con FA de sujetos sanos. El área bajo la curva COR para NT-proBNP fue 0,995, para TnT US 0,655 y para ST2 0,648.

Figura 13: Curva COR de los biomarcadores estadísticamente significativos en el análisis univariante.



A partir de esta curva COR se seleccionaron los mejores puntos de corte para diferenciar casos y controles. El mejor punto de corte para NT-proBNP fue 102 pg/ml (con una sensibilidad (S) de 99 % y una especificidad (E) de 76%), para TnT US fue 11,5 ng/L (S de 28 % y E de 82 %) y para ST2 fue 37,7 ng/ml (S de 40 % y E de 82 %).

c) Análisis multivariante

En el análisis multivariante se incluyeron aquellas variables clínicas y los biomarcadores que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante. Se incluyeron las variables sexo, filtrado glomerular (utilizamos esta variante en lugar de la creatinina puesto que da una información más precisa de la función renal), y los biomarcadores TnT US, NT-proBNP y ST2. Se presentan los resultados del análisis realizado inicialmente con los biomarcadores sin dicotomizar y seguidamente dicotomizando los biomarcadores utilizando los mejores puntos de corte a partir de la curva COR.

En el análisis multivariante que incluye las variables clínicas y biomarcadores no dicotomizados, NT-proBNP fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la presencia de FA (Odds ratio (OR) 1,02; IC 95% 1,01- 1,04; $P < 0,001$).

En el análisis multivariante que incluye las variables clínicas y biomarcadores dicotomizados, NT-proBNP fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la presencia de FA (OR 442,16; IC 95% 46,27- 4224,83; $P < 0,001$). La OR para NT-proBNP resulta muy elevada. Este resultado se explica debido por dos motivos, el bajo tamaño muestral, y que la mayoría de los pacientes (97,39%) presentan cifras de NT-proBNP por encima del punto de corte. Por ello, en casos de muestras de tamaño reducido como la nuestra, el cociente del riesgo es muy elevado y no debe considerarse válido.

6.2.3 Relación de los biomarcadores con las características ecocardiográficas.

En las siguientes tablas (20,21,22 y 23) se muestra la relación entre los diferentes biomarcadores y las variables ecocardiográficas estudiadas. Se muestra la significación estadística (P) y el coeficiente de correlación (R).

Tabla 20: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (AI, SIV, onda E)

Variable		Área AI indexado	Volumen AI indexado	SIV	Velocidad onda E	Pendiente onda E
NT-proBNP (pg/ml)	P	0,046	0,106	0,571	0,441	0,192
	R	0,212	0,169	0,054	0,078	0,139
Gal3 (ng/ml)	P	0,866	0,993	0,468	0,039	0,953
	R	-0,018	0,001	-0,068	0,207	-0,006
ST2 (ng/ml)	P	0,881	0,385	0,846	0,015	0,201
	R	-0,016	0,090	0,021	0,270	0,147
Fibrinógeno (mg/dl)	P	0,640	0,826	0,997	0,157	0,083
	R	0,050	0,023	0,000	0,143	0,183
TnT US (ng/L)	P	0,910	0,950	0,763	0,325	0,837
	R	-0,012	0,007	0,028	-0,099	0,022
Urato (mg/dl)	P	0,410	0,638	0,344	0,557	0,997
	R	-0,087	0,049	0,089	-0,059	0,000
PCR (mg/L)	P	0,549	0,703	0,797	0,749	0,188
	R	-0,064	-0,040	0,024	0,033	0,140

Tabla 21: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (E/e', diámetros y volúmenes del VI).

Variable		E/e' lateral	DTDVI indexado	DTSVI indexado	VTDVI indexado	VTDVI indexado
NT-proBNP (pg/ml)	P	0,705	0,180	0,257	0,484	0,549
	R	0,051	-0,129	-0,110	-0,077	-0,066
Gal3 (ng/ml)	P	0,476	0,534	0,232	0,312	0,184
	R	0,096	0,059	0,115	-0,110	-0,145
ST2 (ng/ml)	P	0,164	0,841	0,878	0,109	0,390
	R	-0,185	-0,019	0,015	-0,174	-0,094
Fibrinógeno (mg/dl)	P	0,767	0,035	0,305	0,701	0,945
	R	0,040	0,200	0,099	-0,042	0,008
TnT US (ng/L)	P	0,865	0,047	0,159	0,958	0,314
	R	-0,023	0,188	0,135	-0,006	0,110
Urato (mg/dl)	P	0,892	0,381	0,224	0,671	0,840
	R	-0,018	-0,084	-0,117	-0,047	0,022
PCR (mg/L)	P	0,860	0,971	0,781	0,843	0,944
	R	-0,024	0,003	-0,027	-0,022	-0,008

Tabla 22: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (función sistólica y diastólica).

Variable	FEVI	E/e' > 8			Disfunción ventricular		
		SÍ	NO	P	SÍ	NO	P
NT-proB- NP (pg/ml)	P 0,986 R 0,002	1609,33 ± 791,66	1037,61 ± 850,20	<0,001	1111,00 ± 648,95	1018,82 ± 815,22	0,213
Gal3 (ng/ ml)	P 0,254 R -0,107	16,34 ± 3,50	16,78 ± 5,32	0,722	17,45 ± 5,30	16,61 ± 4,67	0,540
ST2 (ng/ ml)	P 0,258 R -0,106	35,30 ± 13,56	39,10 ± 15,32	0,331	40,96 ± 20,99	34,26 ± 15,06	0,143
Fibrinóge- no (mg/dl)	P 0,094 R -0,157	344,81 ± 82,37	303,79 ± 76,67	0,059	353,85 ± 113,81	324,73 ± 69,39	0,366
T n T U S (ng/L)	P 0,087 R -0,160	12,43 ± 8,41	9,41 ± 5,71	0,080	15,21 ± 8,02	9,60 ± 5,57	0,001
Urato (mg/ dl)	P 0,353 R -0,087	5,89 ± 1,59	6,06 ± 1,46	0,687	6,72 ± 2,06	6,01 ± 1,35	0,227
P C R (mg/L)	P 0,419 R 0,076	4,08 ± 5,69	3,32 ± 4,56	0,353	3,28 ± 3,66	5,15 ± 15,94	0,856

Tabla 23: Relación de biomarcadores con parámetros ecocardiográficos (AI dilatada).

Área AI indexada >34 mm/m².			
	SI	NO	P
NT-proBNP (pg/ml)	1207,74 ± 914,65	817,10 ± 808,05	<0,001
Gal3 (pg/ml)	17,14 ± 4,86	16,61 ± 4,25	0,610
ST2 (ng/ml)	36,51 ± 15,95	34,10 ± 15,49	0,494
Fibrinógeno (mg/dl)	334,04 ± 81,65	325,83 ± 77,99	0,646
TnT US (ng/L)	10,81 ± 6,63	9,13 ± 4,05	0,484
Urato (mg/dl)	6,18 ± 1,60	6,00 ± 1,26	0,596
PCR (mg/L)	6,48 ± 19,50	3,44 ± 3,35	0,926

El único biomarcador que se relacionó con la dilatación auricular (AI indexada >34 mm²) fue NT-proBNP (1207,74 ± 914,65 vs 817,10 ± 808,05; P <0,001). Además, NT-proBNP fue el único biomarcador que se relacionó con presentar una estimación de presiones de llenado elevadas (E/e' >8), (1609,33 ± 791,66 pg/ml vs 1037,61 ± 850,20 pg/ml; P <0,001). TnT US fue el único biomarcador que se relacionó con la presencia de disfunción ventricular (FEVI <50%), (15,21 ± 8,02 ng/L vs 9,60 ± 5,57 ng/L; P=0,001). Gal3 y ST2 presentan una correlación significativa y positiva con la velocidad de la onda E, fibrinógeno y TnT US presentan correlación positiva con DTDVI indexado. Ningún otro biomarcador se relacionó con el resto de variables ecocardiográficas analizadas.

6.2.4 Relación de biomarcadores con el riesgo trombótico y hemorrágico y con el éxito de la CVE.

En la siguiente tabla se muestra la relación de los diferentes biomarcadores con las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico (tabla 24).

Tabla 24: Relación de los diferentes biomarcadores con las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico.

Variable	CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2			HAS-BLED ≥ 3		
	SI	NO	P	SI	NO	P
NT-proBNP (pg/ml)	1158,75 ± 17,80 ± 4,53	939,98 ± 15,89 ± 5,10	0,156	1227,75 ± 20,82 ± 5,80	1027,10 ± 16,63 ± 4,70	0,510
Gal3 (pg/ml)	36,46 ± 15,24	34,34 ± 16,60	0,477	37,65 ± 18,93	35,18 ± 15,78	0,018
ST2 (ng/ml)	347,11 ± 69,53	310,73 ± 78,37	0,010	395,87 ± 67,46	323,51 ± 74,13	0,009
Fibrinógeno (mg/dl)	10,74 ± 5,64	9,72 ± 6,57	0,375	11,75 ± 6,43	10,10 ± 6,12	0,466
TnT US (ng/L)	6,23 ± 1,48	5,98 ± 1,42	0,366	6,26 ± 0,62	6,10 ± 1,50	0,564
Urato (mg/dl)	4,25 ± 5,11	5,93 ± 20,71	0,548	5,25 ± 3,80	5,06 ± 15,39	0,974

Estudiamos la relación de los biomarcadores con las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. Los pacientes con mayores cifras de gal3 (17,80 ± 4,53 ng/ml vs. 15,89 ± 5,10 ng/ml) y fibrinógeno (347,11 ± 69,53 mg/dl vs. 310,73 ± 78,37 mg/dl) presentaron mayor riesgo trombótico (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) de forma significativa (P=0,03 y P=0,01 respectivamente). Además, los pacientes con mayores cifras de gal3 (20,82 ± 5,80 ng/ml vs. 16,63 ± 4,70 ng/ml) y fibrinógeno (395,87 ± 67,46 mg/dl vs. 323,51 ± 74,13 mg/dl) presentaron mayor riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3) de forma significativa (P=0,01 y P<0,01 respectivamente).

Por otro lado, ninguno de los biomarcadores se relacionó con el éxito de la CVE, ni la recurrencia inmediata de la FA.

6.2.5 Relación de los biomarcadores con subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca

a) Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo no reducida.

En la siguiente tabla se muestran las diferencias en cuanto a variables clínicas y biomarcadores entre pacientes con y sin IC con FEVI no reducida (tabla 25).

Tabla 25: Diferencias entre características basales y biomarcadores de pacientes con y sin IC con FEVI no reducida

Variable	Con IC con FEVI	Sin IC con FEVI	P
	no reducida (N=72)	no reducida (N=43)	
Edad (años)	64 ± 8	59 ± 10	0,012
Varón	49 (68,05%)	24 (55,81%)	0,135
HTA	43 (59,72%)	14 (32,55%)	0,294
DM	10 (13,88%)	3 (6,97%)	0,630
EPOC	4 (5,55)	0 (0%)	0,203
Fumador	4 (5,55%)	13 (30,23%)	0,652
IRC	1 (1,38%)	1 (2,32%)	0,502
Ictus	1 (1,38%)	2 (4,65%)	0,140
IAM previo	4 (5,55%)	1 (2,32%)	0,659
SAHS	8 (11,11%)	2 (4,65%)	0,521
NT-proBNP (pg/ml)	1180,92 ± 876,46	847,44 ± 837,73	0,006
Gal3 (pg/ml)	17,11 ± 4,66	17,23 ± 5,47	0,912
ST2 (ng/ml)	35,89 ± 17,07	33,31 ± 11,95	0,458
Fibrinógeno (mg/dl)	339,25 ± 82,63	310,34 ± 66,49	0,097
TnT US (ng/L)	11,26 ± 7,06	8,58 ± 3,95	0,077
Urato (mg/dl)	6,11 ± 1,56	6,11 ± 1,26	0,992
PCR (mg/L)	6,12 ± 18,45	2,92 ± 2,77	0,678

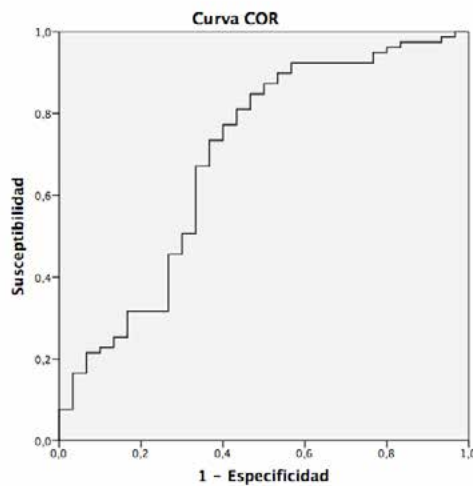
RESULTADOS

Del total de pacientes de la muestra, 72 pacientes (62,60%) cumplieron criterios de IC con FEVI no reducida (síntomas compatibles y FEVI < 50% y/o E/e' > 8 y/o AI > 34 mm/m²).

El único biomarcador que se relacionó de forma significativa con la presencia de IC con FEVI no reducida fue NT-proBNP (1180,92 ± 876,46 pg/ml vs. 847,44 ± 837,73 pg/ml; P < 0,01). En cuanto a las características clínicas basales, la edad fue la única que se relacionó significativamente con la presencia de IC con FEVI no reducida (64 ± 8 años vs. 59 ± 10; P=0,01).

Se realizó una curva COR con NT-proBNP siendo el área bajo la curva COR 0,6954 (figura 14). El mejor valor de NT-proBNP para diferenciar pacientes con FA que además presentan IC con FEVI no reducida fue 626,00 pg/ml (S: 79% y E: 57%).

Figura 14: Curva COR de NT-proBNP en pacientes con IC con FEVI no reducida.



Se realizó un análisis multivariante incluyendo las variables clínicas y biomarcadores dicotomizados que mostraron significación estadística en el análisis univariante (edad y NT-proBNP). NT-proBNP fue el único que se relacionó de forma independiente con la presencia de IC con FEVI no reducida (OR 4,92; IC 1,92-12,56; P=0,001).

b) Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia.

En la siguiente tabla se describen las diferencias en cuanto a características clínicas y biomarcadores entre pacientes con IC FEm y pacientes con IC FE_p (tabla 26).

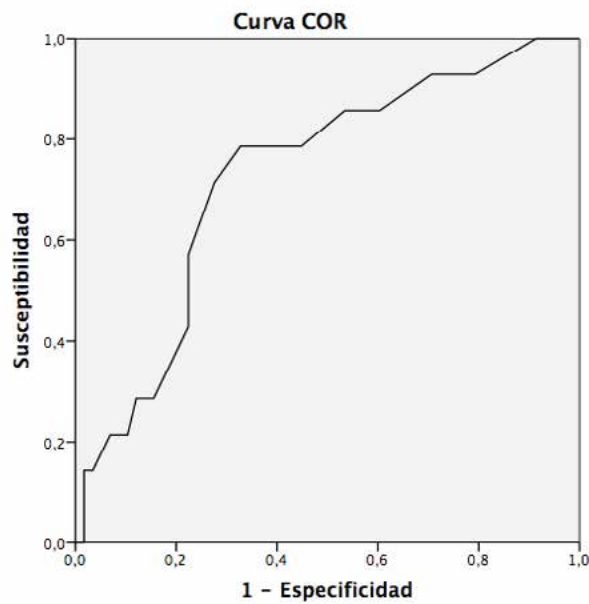
Tabla 26: Diferencias entre características basales y biomarcadores de pacientes con IC FEm y pacientes con IC FE_p.

Variable	IC FEm (N=14)	IC FE _p (N=58)	P
Edad (años)	64 ± 6	64 ± 8	0,992
Varón	12 (85,71%)	37 (63,79%)	0,114
HTA	8 (57,14%)	35 (60,34%)	0,826
DM	4 (28,57%)	6 (10,34)	0,077
EPOC	2 (14,28%)	2 (3,44%)	0,112
Fumador	3 (21,42%)	10 (17,24%)	0,715
IRC	0 (0%)	1 (1,72%)	0,621
Ictus	0 (0%)	1 (1,72%)	0,621
IAM previo	2 (14,28%)	2 (3,44%)	0,112
SAHS	1 (7,14%)	7 (12,06)	0,599
NT-proBNP (pg/ml)	1111,00 ± 648,95	1198,41 ± 928,77	0,518
Urato(mg/dl)	6,72 ± 2,06	5,96 ± 1,40	0,103
PCR (mg/L)	3,28 ± 3,66	6,81 ± 20,45	0,760
TnT US (ng/L)	15,21 ± 8,02	10,30 ± 6,53	0,009
Fibrinogeno (mg/dl)	353,85 ± 113,81	335,72 ± 74,07	0,578
Gal3 (ng/ml)	17,45 ± 5,30	17,03 ± 4,53	0,767
ST2 (ng/ml)	40,96 ± 20,99	34,67 ± 15,95	0,219

Dentro del grupo de pacientes con FA e IC con FEVI no reducida, el único biomarcador que se relacionó con la presencia de disfunción ventricular (FEVI <50%) fue TnT US (15,21 ± 8,02 ng/L vs. 10,30 ± 6,53 ng/L). Ninguna de las características basales se relacionó con la presencia de disfunción ventricular.

A continuación se realizó una curva COR con TnT US (figura 15). El área bajo la curva COR para TnT US fue 0,727. El mejor punto de corte de TnT US para diferenciar pacientes con IC con FEm fue 10,5 ng/L (S: 78% y E: 68%).

Figura 15: Curva COR de TnT US en pacientes con IC y FEm.



6.2.6 Relación de los biomarcadores con los eventos en el seguimiento

a) Recurrencia

La siguiente tabla muestra las diferencias en cuanto a características clínicas basales, biomarcadores medidos a nivel basal y biomarcadores medidos a los 6 meses entre pacientes que presentan recurrencia de aquellos que se mantienen en RS (tabla 27).

Tabla 27: características clínicas basales, biomarcadores medidos a nivel basal y biomarcadores medidos a los 6 meses entre pacientes que presentan recurrencia de aquellos que se mantienen en RS. 1: basal. 2: 6 meses.

Variable	Recurrencia (N=71)	No recurrencia (N=44)	P
Edad	64 ± 8	60 ± 10	0,055
Varón	48 (67,60 %)	34 (77,27 %)	0,265
HTA	41 (57,74 %)	24 (54,54 %)	0,736
DM	11 (15,49 %)	4 (9,09 %)	0,322
EPOC	3 (4,22 %)	2 (4,54 %)	0,947
Fumador	11 (15,49 %)	8 (18,18 %)	0,731
IRC	2 (2,81 %)	0 (0 %)	0,261
Ictus	3 (4,22 %)	0 (0 %)	0,167
IAM previo	2 (2,81%)	4 (9,09 %)	0,141
SAHS	4 (5,63 %)	6 (13,63 %)	0,139
NT-proBNP 1 (pg/ml)	1154,78 ± 960,28	884,17 ± 524,73	0,055
Urato 1 (mg/dl)	6,16 ± 1,46	6,02 ± 1,44	0,624
PCR 1 (mg/L)	4,00 ± 4,84	6,81 ± 23,35	0,439
TnT US 1 (ng/L)	10,38 ± 5,88	10,04 ± 6,52	0,774
Fibrinogeno 1(mg/dl)	332,28 ± 76,24	324,75 ± 75,92	0,607
Gal3 1(ng/ml)	17,36 ± 5,47	16,08 ± 3,68	0,137
ST2 1 (ng/ml)	36,72 ± 16,66	33,35 ± 14,50	0,271
NT-proBNP 2 (pg/ml)	844,32 ± 1142,45	258,04 ± 257,95	<0,001
Urato 2 (mg/dl)	7,70 ± 8,24	8,11 ± 9,46	0,421
PCR 2 (mg/L)	5,62 ± 10,16	3,95 ± 8,54	0,087
TnT US 2 (ng/L)	11,80 ± 8,10	10,58 ± 6,89	0,669
Fibrinogeno 2(mg/dl)	344,10 ± 78,27	352,45 ± 87,86	0,604
Gal3 2(ng/ml)	15,71 ± 5,33	13,99 ± 2,79	0,177
ST2 2 (ng/ml)	38,66 ± 21,56	31,92 ± 16,13	0,030

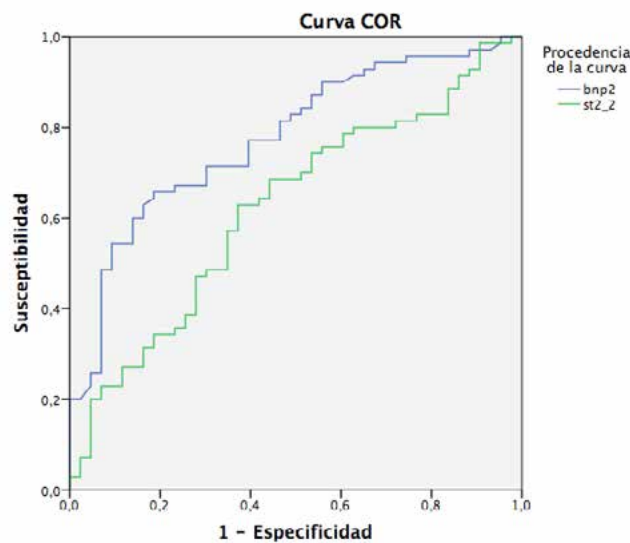
RESULTADOS

Se analizó la relación de las características basales y biomarcadores a nivel basal con la recurrencia a los 6 meses. No se encontró ninguna diferencia significativa en los biomarcadores analizados a nivel basal entre los pacientes que presentaron recurrencia de los que se mantuvieron en RS aunque sí mostraron valores más elevados los pacientes que recurrieron. En cuanto a las características basales, ninguna de ellas se relacionó con la presencia de recurrencia en el seguimiento.

Cuando se estudió la relación entre los biomarcadores medidos a los 6 meses de la CVE con la recurrencia objetivada en el seguimiento a los 6 meses, se objetivó que NT-proBNP ($844,32 \pm 1142,45$ pg/ml vs. $258,04 \pm 257,95$ pg/ml) y ST2 ($38,66 \pm 21,56$ ng/ml vs. $31,92 \pm 16,13$ ng/ml) se relacionaron de forma significativa con la recurrencia de FA ($P < 0,001$ y $P = 0,03$ respectivamente).

Se realizó una curva COR para estudiar el rendimiento de dichos biomarcadores en diferenciar pacientes con recurrencias, siendo el área bajo la curva COR de NT-proBNP 0,776 y de ST2 0,622 (figura 16). Se analizaron los mejores puntos de corte de ambos biomarcadores para diferenciar a los pacientes siendo el mejor punto para NT-proBNP 309,50 pg/ml (S:70% y E: 70%) y para ST2 24,23 ng/ml (S: 80% y E: 48%).

Figura 16: Curva COR de NT-proBNP y ST2 de pacientes con recurrencia de FA a los 6 meses.



Se realizó un análisis multivariante en el que se incluyeron los biomarcadores dicotomizados según el mejor punto de corte que resultaron significativos en el análisis univariante (NT-proBNP y ST2). NT-proBNP (OR 6,05; IC 95%: 2,53-14,43 P<0,001) y ST2 (OR 2,97; IC 95%: 1,14-7,74; P=0,02) medidos a los 6 meses del seguimiento se relacionaron de forma independiente con la presencia de recurrencia en el seguimiento de los pacientes.

6.2.7 Estudio de polimorfismos

a) Diferencias en polimorfismos entre casos y controles

No se encontraron diferencias significativas entre en el genotipado de ninguno de los 4 polimorfismos entre pacientes con FA y sujetos sanos (ver distribución de los genotipos en tabla 17).

b) Relación de los polimorfismos con los valores de los biomarcadores basales y en el seguimiento.

Los pacientes con FA que presentaron el alelo mutado de rs4652 presentaron valores menores de gal3 medida a nivel basal como a los 6 meses del seguimiento ($15,40 \pm 4,40$ ng/ml vs. $19,33 \pm 4,77$ ng/ml; P<0,001 y $13,40 \pm 3,41$ ng/ml vs. $18,00 \pm 4,97$ ng/ml; P<0,001, respectivamente). Así mismo, pacientes con el alelo mutado de rs2274273 presentaron valores menores de gal3 medida a nivel basal como a los 6 meses del seguimiento ($15,23 \pm 4,45$ ng/ml vs. $19,14 \pm 4,64$ ng/ml; P<0,001 y $13,26 \pm 3,49$ ng/ml vs. $17,70 \pm 4,79$ ng/ml; P<0,001, respectivamente).

La presencia del alelo mutado de rs13019803 de ST2 no mostró ninguna relación significativa con los niveles de ST2 tanto a nivel basal como a los 6 meses del seguimiento. La presencia del alelo mutado de rs1558648 de ST2 se relacionó con niveles más bajos de ST2 a nivel basal ($29,90 \pm 15,16$ ng/ml vs. $38,05 \pm 15,64$ ng/ml; P=0,01), aunque no mostró diferencias estadísticamente significativas con los niveles de ST2 medidos a los 6 meses del seguimiento.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1 ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

7.1.1 Características basales de la población

En nuestra muestra de pacientes existe un número mayor de varones (71,30 %) que de mujeres, similar a otros estudios como el ATRIA (136) y a diferencia del estudio OFRECE (5), que incluyó un número similar de varones (47,6%) y mujeres (52,4%). Es posible que en el estudio OFRECE haya más mujeres porque el muestreo se ponderó por sexo.

La media de edad de nuestros pacientes (63 años) es menor que el ATRIA (71 años) y mayor que en el OFRECE (59 años). El grupo de pacientes con FA del estudio OFRECE, presenta un porcentaje mayor de factores predisponentes de FA que nuestra muestra, como hipertensión (76% vs 56,52%), diabetes (24,5% vs. 13,04%), EPOC (18,1% vs. 4,34%), aunque menor porcentaje de fumadores (4,7% vs. 16,52%).

El estudio de Rotterdam (4) presentó una media de edad mayor que los anteriores estudios y que el nuestro, con una media de 69 años. Se observó un porcentaje similar a nuestro estudio de fumadores (22,8% vs. 16,52%) y de diabéticos (10,5% vs. 13,04%) y menor de hipertensos (21,4% vs. 56,52%).

Tanto el estudio OFRECE como el ATRIA son estudios poblacionales a diferencia de nuestro estudio, en el que los pacientes que eran enviados a realización de CVE pueden corresponder a un grupo de pacientes seleccionados.

En general, nuestra población de pacientes es similar a la de otros estudios publicados previamente.

7.1.2. Características ecocardiográficas.

Más de la mitad de los pacientes incluidos (55,65%) presentaban dilatación auricular (AI indexada >34 mm/m²), siendo pacientes con FA persistente y con aurículas remodeladas en distinto grado.

Cuando analizamos el número de pacientes que cumplían criterios de $E/e' >8$ encontramos 27 pacientes (23,47%). Se ha considerado un valor de corte de $E/e' >8$ para hablar de disfunción diastólica en nuestro estudio. Se ha elegido este valor de corte para aumentar la S de la ecografía en detectar a pacientes con disfunción diastólica. Un valor de $E/e' <8$ se ha relacionado con presiones de llenado ventricular normales, un valor de $E/e' >13$ se ha relacionado con disfunción diastólica y entre 8 y 13 existe una “zona gris” donde no hay claro consenso (107, 137).

El número de pacientes de nuestro estudio que presentaron disfunción ventricular (FEVI $<50\%$) fue de 14 pacientes (12,17%), en probable relación con diferentes comorbilidades (IAM previo y DM). El estudio de Wang et al. (138) incluyó 97 pacientes con FA persistente e IC con FEVI $<50\%$ a los que se sometió a CVE. Tras la CVE se inició tratamiento con amiodarona o se programó ablación de VVPP según la preferencia del paciente en la inclusión en el estudio. Los pacientes sometidos a CVE y ablación de VVPP mantuvieron un mejor mantenimiento del RS, mejoría de la FEVI y clase funcional a los 12 meses. Por otro lado, en el estudio CASTLE (139) los pacientes que se sometieron a ablación de VVPP tuvieron significativamente menos ingresos hospitalarios y muerte. Además, se ha demostrado la mejoría de resultados en aquellos pacientes con disfunción ventricular en los que se mantiene el RS, por ello en estos pacientes se es más agresivo en el control del ritmo. Esto podría explicar el alto porcentaje de pacientes con disfunción ventricular en nuestro estudio.

7.1.3 Subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca

a) Pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo no reducida.

Analizamos cuáles de nuestros pacientes cumplieron criterios de IC con FEVI no reducida (presencia de síntomas compatibles y FEVI entre 40 y 49,9% y/o dilatación de la AI y/o $E/e' > 8$) y encontramos un 62,60%. La FA y la IC con FEVI no reducida son enfermedades tienen una elevada prevalencia en la población. Además, es frecuente que ambas entidades coexistan, empeorando el pronóstico de los pacientes. Ambas tienen en común síntomas, hallazgos ecocardiográficos y elevación de biomarcadores, por lo que en ocasiones resulta complejo diferenciar ambas entidades.

En otros estudios como el OFRECE (5), casi un 30% de los pacientes que presentaban FA tenían un diagnóstico previo de IC, definida como la presencia de cualquier síntoma de IC o historia previa de ingreso por IC, aunque en este caso no se especifica los subgrupos de IC. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (140) se incluyó en torno a un 60% de pacientes con IC.

Todos nuestros pacientes presentaban síntomas compatibles tanto con FA como con IC asociada por lo que en ellos se realizó un mayor esfuerzo en control del ritmo. Esto puede explicar que en nuestra muestra de pacientes la prevalencia de IC sea más elevada que en otros estudios poblacionales como el OFRECE.

b) Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia

Cuando analizamos el subgrupo de pacientes que cumplían criterios de IC FEm (FEVI $< 50\%$ y dilatación de la AI y/o $E/e' > 8$) encontramos 14 pacientes (12,17% del total).

Existen pocos estudios que evalúen las diferentes características clínicas entre los diferentes subgrupos de IC. Uno de ellos es el registro PINNACLE (141) que incluyó

1.103.386 pacientes y de ellos 82.292 pacientes (un 7,5%) presentaron IC con FEm. Se comparó estos pacientes con aquellos que presentaban IC con FEVI reducida (IC FEr) e IC FEp y se objetivó que aquellos con IC FEm presentaron una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria y periférica, además de mayores antecedentes de IAM, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de derivación aortocoronaria, todos ellos de forma significativa. Además estos pacientes con IC FEm presentaron de forma significativa más FA y flutter, DM, IRC y antecedentes de consumo de tabaco. Un 40% de los pacientes con IC FEm presentaban FA.

Este registro resalta la conexión entre la FA y este grupo de pacientes con IC aún no bien estudiado.

7.1.4 Características de la FA y resultado de la cardioversión eléctrica

La tasa de éxito de la CVE (93%) resultó mayor que en el estudio publicado por Valencia et al. (142) donde fue de un 77%, aunque similar a la mayoría de la evidencia disponible (143). Por otro lado, un 10,4% de los pacientes presentaron recurrencia inmediata, similar a otras series descritas (144).

7.1.5. Medida de biomarcadores

Los biomarcadores incluidos (NT-proBNP, gal3, ST2, fibrinógeno, TnT US, urato, PCR) están implicados en numerosas vías de desarrollo y mantenimiento de la FA. Es el primer estudio que incluye estos biomarcadores en el estudio de la FA.

Los pacientes de nuestro estudio presentaron una media de TnT US de $10,25 \pm 6,11$ ng/L. En el estudio de Hijazi et al. (67) presentaron una media de 14,5 ng/L. Los pacientes incluidos en este estudio fueron los incluidos en el estudio ARISTOTLE (145) que comparó la anticoagulación con apixaban frente a warfarina. Más del 80% de los pacientes incluidos en este estudio presentaban FA persistente por lo que se puede explicar este resultado sea similar al nuestro.

En cuanto a NT-proBNP la media de nuestra muestra fue de $1054,20 \pm 833,30$ pg/

ml. En comparación con el estudio Holl et al. (111) donde la media fue de 184 pmol/L \pm 50,11 (50,2 \pm 13,65 pg/ml). Esta diferencia podría deberse a que en nuestra muestra de pacientes tenemos un número alto de pacientes con IC con FEVI no reducida.

En cuanto a gal3, la media de nuestra muestra a nivel basal fue de 16,87 \pm 4,89 ng/ml. Este resultado es similar al estudio publicado por Fashanu et al. (88) donde la media fue de 14,1 ng/ml. En este estudio que incluyó más de 8000 pacientes se objetivó que pacientes con valores mayores de gal3 presentaron de forma significativa mayor incidencia de FA en el seguimiento. En nuestro estudio gal3 no se relacionó con la presencia de FA. Una posible explicación es que los pacientes de este estudio, a diferencia del nuestro, fueron incluidos sin diagnóstico previo de FA y se evaluó el desarrollo de la misma en el seguimiento, por lo que es posible que la gal3 intervenga más al inicio del desarrollo de FA y menos en el mantenimiento de la misma.

En cuanto a ST2, la media de nuestro estudio fue de 35,43 \pm 15,89 ng/ml, mayor que en el estudio de Xu Ma et al. (86) donde fue de 21,69 ng/ml. A diferencia de nuestro estudio en este se consideró como FA también aquellos con diagnóstico de flutter e incluyó cualquier tipo de FA, siendo los pacientes considerados como FA persistente únicamente un 26% de la muestra. En este grupo con FA persistente la media fue de 24,15 ng/ml, valor menor que nuestro grupo. Esta diferencia posiblemente sea debida a la heterogeneidad de pacientes que se incluyeron en este estudio, incluyendo también pacientes con flutter, cuyo mecanismo de desarrollo difiere de la FA.

En cuanto a fibrinógeno, la media de nuestro estudio fue de 329,40 \pm 75,87 mg/dl. En el estudio de Semczuk-Kaczmarek et al. (146) donde analizaron la relación entre el CHA₂DS₂-VAsc y parámetros analíticos relacionados con la FA, el fibrinógeno mostró una media de 318,7 \pm 77,7 mg/dl. Los valores de ambos estudios son muy similares, lo que podría ser debida a que la población incluida en ambos es superponible, siendo en estos pacientes con FA persistente en los que se indicó un procedimiento de ablación de VVPP con una distribución de los FRCV similar.

En cuanto a urato, la media de nuestro estudio fue de $6,11 \pm 1,45$ mg/dl. En el estudio de Canpolat et al. (126) la media fue de $5,74 \pm 1,31$ mg/dl. Los pacientes incluidos en este estudio presentaron FA paroxística, lo que puede explicar que su valor medio de urato sea ligeramente menor que en nuestra muestra.

En cuanto a PCR, la media en nuestra muestra fue de $5,06 \pm 14,80$ mg/L. En el estudio de Nortamo et al. (147) que evaluó el desarrollo de FA en el seguimiento de pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo, los pacientes que desarrollaron FA presentaron una media de 3.3 ± 5.9 mg/L a nivel basal. En este caso los valores fueron medidos en el momento del ingreso por síndrome coronario agudo, en ese momento en RS, por lo que se puede explicar que nuestra media sea ligeramente superior.

7.1.6 Medida de polimorfismos

Para nuestro conocimiento, este se trata del primer estudio en analizar la distribución de estos genotipos en población con FA.

7.2 DIFERENCIAS ENTRE CASOS Y CONTROLES

7.2.1 Diferencias en las características basales

La única diferencia en cuanto a características clínicas a nivel basal entre casos y controles es el sexo, con más varones en el grupo de pacientes con FA que en el grupo control (71,30% vs. 51,51%, $P=0,033$). Resultado acorde a estudios previos, posiblemente por la mayor prevalencia de FRCV en los hombres.

7.2.2 Diferencias en los biomarcadores y otras variables analíticas

NT-proBNP, ST2 y TnT US fueron los únicos biomarcadores que se relacionaron de forma significativa con la presencia de FA.

NT-proBNP, al igual que en nuestro estudio, se ha relacionado previamente en otros de forma independiente a la presencia de FA (148, 149). Además, se ha demostrado que el

desarrollo y la progresión de la FA (de paroxística a persistente) se asocia con un aumento gradual de los niveles séricos de NT-proBNP (150).

Aunque niveles elevados de NT-proBNP se correlacionan con un mayor riesgo de FA, los límites y el tratamiento basado en niveles elevados no están claros (149). En nuestro estudio, el mejor punto de corte para NT-proBNP fue 102 pg/ml (con una S de 99 % y una E de 76%). En el estudio de Palà et al. (151) el mejor punto de corte para discriminar pacientes con FA fue 95 pg/ml (S: 95% y E: 66,2%), similar al nuestro.

Esta relación entre NT-proBNP y la presencia de FA se explica por el remodelado auricular que origina la FA en la que interviene el NT-proBNP, liberado en las aurículas secundario a su distensión y dilatación.

En cuanto a ST2, se ha relacionado previamente con la presencia de FA y además se han objetivado valores mayores del mismo en FA persistente que paroxística, lo que puede traducir una progresión de la FA (86). Por el contrario en otro estudio (152), los valores de ST2 eran mayores de forma significativa en pacientes con FA tanto persistente como permanente respecto a sujetos en RS, pero no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con FA paroxística y persistente.

En nuestro estudio, el mejor punto de corte para discriminar FA fue 37,7 ng/ml (S de 40 % y E de 82 %). Esta relación entre ST2 y FA se explica por la implicación del ST2 en la fibrosis y remodelado auricular que originan y mantienen la FA.

En cuanto a Tn, aunque no ha sido un biomarcador asociado directamente con la fisiopatología de la FA, se ha demostrado que los niveles elevados de Tn están asociados a la incidencia de FA (153). Este aumento de Tn en pacientes con FA es probablemente debido a la daño de los cardiomiocitos que puede acompañar a la FA.

En nuestro estudio, el mejor punto de corte de TnT US para discriminar pacientes con FA fue 11,5 ng/L (S de 28 % y E de 82 %). Al igual que en nuestro estudio, TnT US se ha relacionado en muchos otros con la presencia de FA. Se ha publicado un metaanálisis que incluyó 27 estudios en el cual los pacientes que presentaron FA mostraron valores de TnT US significativamente mayores que aquellos que no presentaron FA (154). En

un estudio reciente (155) que incluyó más de 3000 pacientes con IRC leve o moderada y un seguimiento de más de 7 años, los valores de Tn US (medida en el momento de la inclusión) se asociaron a un mayor riesgo de presentar FA en pacientes con IRC leve o moderada, que se mantuvo tras el ajuste por los factores de riesgo clásicos de FA e IRC.

En otro estudio con 241 pacientes con FA y 824 sujetos sin enfermedad cardiovascular, los pacientes con FA presentaron niveles más elevados de TnT US que los controles. Además, los niveles de TnT US fueron mayores de forma significativa en aquellos que presentaban FA persistente que en los que presentaban FA paroxística. Otro resultado interesante de este estudio fue la curva COR de TnT US con respecto a la presencia de áreas de bajo voltaje en la AI, donde TnT US fue un predictor de la presencia de estas áreas en pacientes con FA. Los autores explican que estas áreas de bajo voltaje traducen zonas de remodelado y fibrosis con procesos proapoptóticos de cardiomiocitos aunque la progresión de la FA no necesariamente implica destrucción de cardiomiocitos (156).

El resto de los biomarcadores estudiados a nivel basal no presentaron relación con la presencia de FA en nuestra muestra. Nuestros pacientes con FA presentaban diferente duración de inicio de la arritmia, pero todos ellos presentaban FA persistente. Es posible que estos biomarcadores intervengan más al inicio del desarrollo de FA y menos en el mantenimiento de la misma. Así mismo podría deberse al tamaño muestral.

En cuanto a otros valores analíticos, los valores de creatinina eran mayores en los casos que en los controles y el filtrado glomerular era menor en los casos que en los controles. Existe una relación bidireccional evidente entre la insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular en general (incluida FA) (157). De hecho, la IRC es un predictor de enfermedad cardiovascular, así como el inicio de FA, el cual es aproximadamente 2-3 veces mayor en aquellos con IRC que en aquellos sin IRC (158). Por otro lado, la presencia de FA se relaciona con la progresión de la IRC, incluso en aquellos con función relativamente normal (159).

7.3. RELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES CON LAS CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS.

NT-proBNP fue el único biomarcador que se relacionó con la dilatación auricular (AI > 34 mm/m²) $1207,74 \pm 914,65$ pg/ml vs $817,10 \pm 808,05$ pg/ml ($P < 0,001$) y además presentó una correlación positiva con el área de la AI ($R = 0,212$, $P = 0,046$). NT-proBNP es un biomarcador que se libera en aurículas y ventrículos secundario a la sobrecarga y distensión de dichas cavidades, lo cual puede explicar nuestros resultados. No existen otros estudios en la literatura que relacionen directamente este biomarcador con el tamaño auricular, aunque sí se ha relacionado con la presencia de disfunción diastólica.

Los biomarcadores ST2 y gal3 presentaron una correlación positiva significativa con la velocidad de la onda E. Este parámetro ecocardiográfico es un parámetro de función diastólica. Tanto ST2 como gal3 están implicados en el remodelado y fibrosis miocárdica, la cual deriva en disfunción diastólica.

La relación entre los niveles de ST2 con parámetros de disfunción diastólica ha sido previamente descrita en otro estudio (160), donde valoraron la velocidad de las ondas de llenado (E y A), la relación E/A, el tiempo de relajación isovolumétrica, e' septal y medial medida por doppler tisular, E/ e' , área y volumen de la AI. ST2 se correlacionó de forma positiva con el ratio E/ e' medial. El valor de corte que mejor discriminó pacientes con disfunción diastólica grado II y función normal fue 24,18 ng/ml.

Gal3 también se ha relacionado previamente con parámetros de disfunción diastólica. En un estudio en el que se analizaron los parámetros de grosor parietal del ventrículo izquierdo, volumen y área de la AI, velocidad de las ondas E y A, tiempo de desaceleración de la onda E y e' . Gal3 presentó una correlación positiva significativa con el diámetro del SIV y pared posterior, área de la AI y E/ e' , presentando una mayor correlación con el área de la AI y grosores del ventrículo izquierdo cuanto mayor grado de disfunción diastólica (161).

En nuestro estudio se ha correlacionado de forma significativa el fibrinógeno con el DTDVI indexado. No existen estudios que hayan relacionado previamente estos parámetros, pero sí existe en la literatura un estudio en el que se evalúa la relación de valores plasmáticos de marcadores de activación plaquetaria, de estado trombotico y fibrinolítico en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y dilatada. Los biomarcadores estudiados fueron factor plaquetario 4, tromboglobulina, fibrinopéptido A, complejo trombina-anti-trombina III, D-dímero y plasmina-alfa2-complejo inhibidor de plasmina. En los pacientes con miocardiopatía dilatada, los niveles de fibrinopéptido A y del complejo trombina-antitrombina III mostraron una correlación positiva con el VTDVI y negativa con el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo (162).

Igualmente, también TnT US se correlacionó significativamente con el DTDVI indexado. No existen estudios que relacionen directamente estos parámetros pero sí se ha demostrado previamente que pacientes con disfunción ventricular presentan valores más elevados de TnT US empeorando el pronóstico de estos pacientes (163, 164). En nuestro estudio, TnT US fue el único biomarcador que se relacionó de forma significativa con la disfunción ventricular (FEVI<50%). TnT US es un biomarcador de daño miocárdico por lo que es congruente que los pacientes con peor FEVI tengan TnT US más alta

7.4. RELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES CON EL RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO Y CON EL ÉXITO DE LA CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA

Tanto gal3 como fibrinógeno se relacionaron con un aumento tanto del riesgo isquémico ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) como hemorrágico ($HAS-BLED \geq 3$).

Una posible explicación de estos hallazgos es que gal3 se ha correlacionado previamente con un amplio número de factores de riesgo incluido en las escalas de riesgo (165, 166). Además, gal3 tiene la habilidad de unirse al factor de von Willebrand, por lo que se implica en la modulación de la formación de trombo en su fase temprana (92). Estos hechos podrían explicar nuestros resultados.

Además, los mecanismos que vinculan la inflamación y el estado protrombótico de la FA incluyen la activación/daño endotelial, la producción de factor tisular a partir de monocitos, el aumento de la actividad plaquetaria y el aumento de la expresión de fibrinógeno (167). Este mecanismo explica que encontrásemos una relación del fibrinógeno con un aumento del riesgo trombotico. Además, un estado inflamatorio aumenta el riesgo hemorrágico.

Por otro lado, ninguno de los biomarcadores se relacionó con el éxito de la CVE, ni la recurrencia inmediata de la FA. Posiblemente, no se haya encontrado ninguna asociación entre estas variables puesto que nuestros pacientes presentaban FA persistente, con diferente tiempo de evolución, y los mecanismos implicados en el inicio de la FA en estos pacientes podrían haber disminuido con el tiempo. Además, la tasa de éxito es tan elevada, cercana al 100%, que es difícil encontrar diferencias significativas.

7.5. SUBGRUPO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

7.5.1. Relación de los biomarcadores con el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo no reducida

La FA y la IC con FEVI no reducida son enfermedades que tienen una elevada prevalencia en la población. Además, es frecuente que ambas entidades coexistan, empeorando el pronóstico de los pacientes. Debido a la dificultad que tenemos a la hora de diferenciar ambas entidades necesitamos desarrollar estrategias que nos permitan discriminar ambas entidades con mayor precisión. Una de las herramientas más habituales en el diagnóstico de estos pacientes son los biomarcadores. Por ello, hemos analizado las diferencias en cuanto a biomarcadores entre los pacientes que presentan FA e IC con FEVI no reducida, de aquellos que no presentan IC.

La única característica clínica que se relacionó de forma significativa con la presencia de IC fue la edad. Los pacientes con FA e IC eran mayores que los pacientes sin IC,

resultado esperable puesto que la edad es uno de los factores conocidos que se relacionan con el desarrollo de IC (168).

En cuanto a los biomarcadores analizados, únicamente NT-proBNP se relacionó de forma significativa con la presencia de IC. NT-proBNP se encuentra elevado en pacientes con IC y se utiliza como marcador para descartar esta entidad debido al elevado valor predictivo negativo que presenta (105, 106). Así mismo, se encuentra elevado en pacientes con FA (2), lo que hace difícil su adecuada diferenciación. En nuestro grupo de pacientes el mejor punto de corte de NT-proBNP para diferenciar los pacientes con y sin IC fue 626,00 pg/ml (S: 79% y E: 57%). Además, NT-proBNP se relacionó de forma independiente con la presencia de IC (OR 4,92; IC 1,92-12,56; P=0,001). Estos resultados sugieren que en pacientes con FA deberían tenerse en cuenta valores mayores de NT-proBNP para valorar la presencia de IC concomitante.

El NT-proBNP es un marcador de estrés mecánico por lo que es lógico esperar que aquellos pacientes con IC no reducida en los que predomina un aumento de presiones intracavitarias tengan este biomarcador especialmente elevado.

En otros estudios se han encontrado resultados similares al nuestro. En el estudio NEAT-HFpEF que evaluó la respuesta de pacientes con IC FEp al mononitrato de isosorbide se objetivó que los pacientes que además de IC FEp presentaban FA y flutter auricular presentaban niveles más elevados de NT-proBNP que aquellos en RS (169).

El estudio BIOSTAT-CHF incluyó 2516 pacientes de 69 centros en 11 países europeos que presentaban IC tratados de forma subóptima, en el que se analizaron biomarcadores, genoma y proteoma. El objetivo principal fue caracterizar las vías biológicas relacionadas con la respuesta a la terapia farmacológica recomendada en IC para establecer un modelo predictor de pronóstico y de respuesta al tratamiento. En un estudio retrospectivo de la cohorte BIOSTAT-CHF (170) se evaluaron 92 biomarcadores de

riesgo cardiovascular, en los que se incluyó NT-proBNP, gal3 y ST2. En este estudio, en el subgrupo de IC FE_r, el 84% de los biomarcadores estaban más elevados en aquellos pacientes con FA que en aquellos en RS, encontrándose mayores diferencias en los valores de NT-proBNP y ST2. En el grupo de pacientes con IC FE_p, los biomarcadores se encontraron más elevados en aquellos en RS respecto a aquellos en FA, aunque no se encontró significación estadística entre el ritmo cardíaco y el grupo de IC en el resultado. Los autores explican que la FA podría actuar de “espectador” por la alta prevalencia de comorbilidades en la IC FE_p más que un propio marcador de severidad. Por otro lado, los autores también plantean una posible calificación errónea de los pacientes en el grupo de IC FE_p debido a la elevación del NT-proBNP atribuible a la propia FA incluso en ausencia de IC. La presencia de FA se asoció con un mayor riesgo de mortalidad de forma significativa en ambos grupos de IC.

Además de biomarcadores de estrés mecánico como el NT-proBNP, se incluyeron también biomarcadores de daño miocárdico como la TnT US, de inflamación como la PCR, el fibrinógeno y el ST2, de fibrosis y remodelado como la gal3 y de estrés oxidativo como el urato. El hecho de que las diferencias se hayan encontrado exclusivamente en un biomarcador de estrés mecánico pone de manifiesto que posiblemente sea este el mecanismo fisiopatológico implicado en mayor medida en el desarrollo de IC en pacientes con FA, lo cual podría tener implicaciones terapéuticas. Esta diferenciación en el perfil de los biomarcadores que se elevan en cada fenotipo de pacientes podría facilitar la toma de decisiones y avanzar hacia una Medicina más individualizada.

Se encuentran en estudio nuevos biomarcadores en IC como son la gal3 y el ST2, los cuales se han relacionado con un peor pronóstico de estos pacientes (85, 171). En nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos. Una posible explicación para este hecho puede ser que no se han incluido pacientes más graves (fueron excluidos pacientes con FEVI<40%).

En el registro ESC-HFA HF (172) se comparó la presencia de FA en pacientes con IC tanto en IC FEr, IC FEm e IC FEp y en el que se objetivó que la presencia de FA se relacionaba de forma significativa con los ingresos por IC y con el evento combinado de mortalidad de cualquier causa e ingresos por IC en los grupos de pacientes con IC FEm e IC FEp, no encontrándose diferencias significativas en el grupo de IC FEr. La explicación que dan los autores para este hecho es que en aquellos pacientes con IC FEm e IC FEp la FA contribuye a la progresión de la IC, mientras que en el grupo de IC FEr la propia gravedad de la IC determina la aparición de eventos.

7.5.2 Relación de los biomarcadores con el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica del ventrículo izquierdo intermedia

Se han analizado las diferencias entre pacientes con IC FEm e IC FE no reducida sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a variables clínicas. El solapamiento que hay en ambas entidades en cuanto a comorbilidades y factores de riesgo de desarrollo de IC podrían explicar estos resultados. Por otro lado, los pacientes con IC FEm presentaron de forma significativa niveles mayores de TnT US ($15,21 \pm 8,02$ ng/L vs $10,34 \pm 6,58$ ng/L; $P < 0,01$), siendo el mejor punto de corte $10,5$ ng/L (S: 78% y E: 67%). Es conocida la relación entre la TnT US con un peor pronóstico en los pacientes que presentan IC (64, 164), por ello es razonable que se encuentre más elevada en aquellos pacientes que presentan disfunción ventricular, puesto que estos pacientes presentan una peor evolución a largo plazo (163). La determinación de TnT US en pacientes con IC y FEVI no reducida podría ayudarnos a tomar decisiones terapéuticas en este perfil de pacientes.

7.6 RELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES CON LOS EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO

7.6.1 Recurrencia

Se objetivaron 71 recurrencias (61.73%). Los resultados de nuestro estudio son similares a otros estudios en términos de recurrencia (31). No encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa en las características basales de aquellos pacientes que recurrieron de los que mantuvieron el RS en el seguimiento. Todos los biomarcadores a nivel basal eran mayores en pacientes que presentaron recurrencias que en aquellos que se mantuvieron en RS, pero ninguno de forma estadísticamente significativa. En cuanto a los biomarcadores medidos a los 6 meses, únicamente NT-proBNP ($844,32 \pm 1142,45$ pg/ml vs. $258,04 \pm 257,95$ pg/ml) y ST2 ($38,66 \pm 21,56$ ng/ml vs. $31,92 \pm 16,13$ ng/ml) se relacionaron de forma significativa con la recurrencia de FA ($P < 0,001$ y $P = 0,03$ respectivamente).

NT-proBNP se secreta mayormente en la AI debido a un incremento de su distensión y ST2 se presume que es secretado por células miocárdicas secundariamente a sobrecarga, aunque también es secretado por el endotelio vascular (70). Ambos biomarcadores se han relacionado previamente con la recurrencia de la FA en otros escenarios clínicos diferentes al de nuestro estudio. Es el primer estudio en el que se analiza un amplio número de biomarcadores en pacientes con FA persistente sometidos a CVE.

El hecho de que tanto NT-proBNP y ST2 se relacionasen con la recurrencia de FA en el seguimiento, puede implicar que aquellos pacientes con niveles elevados de estos biomarcadores presentan procesos activos de distensión, remodelado y fibrosis auricular. Probablemente, estos sean los mecanismos más importantes para el mantenimiento de la FA. Además, parece que la caída en FA puede reactivar procesos inflamatorios y de fibrosis en la fase aguda, que con el paso del tiempo van disminuyendo. En este sentido, no se

DISCUSIÓN

encontró ninguna relación entre los biomarcadores medidos a nivel basal con la recurrencia, pero sí se encontraron con los biomarcadores medidos en el seguimiento.

La medida repetida de NT-proBNP y ST2 y el uso de estos elevados puntos de corte (309,50 pg/ml para NT-proBNP (S: 70% y E: 70%) y 24,23 ng/ml para ST2 (S: 80% y E: 48%) podrían ser útiles para predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar una recurrencia de FA. Probablemente, este grupo de pacientes necesiten un seguimiento más cercano y un intento de mantener el RS más agresivo.

También hay otros estudios que muestran el papel de los biomarcadores en el control del ritmo en pacientes con FA. El subanálisis del estudio AMIO-CAT (173), incluyó a 102 pacientes con FA paroxística o persistente que se sometieron a ablación de VVPP. En este estudio los autores analizaron los valores de los biomarcadores MR-proANP y NT-proBNP durante 6 meses de seguimiento. Los pacientes con FA presentaron mayores valores de NT-proBNP y MR-proANP que aquellos en RS a nivel basal, al mes, 3 y 6 meses de seguimiento. No encontraron ninguna asociación entre la medida de los biomarcadores a nivel basal y la recurrencia a los 6 meses. Al igual que en nuestro estudio, los autores establecen la relación entre biomarcadores de distensión y la presencia de FA, pero no encuentran relación de los biomarcadores con el mantenimiento del RS en el seguimiento.

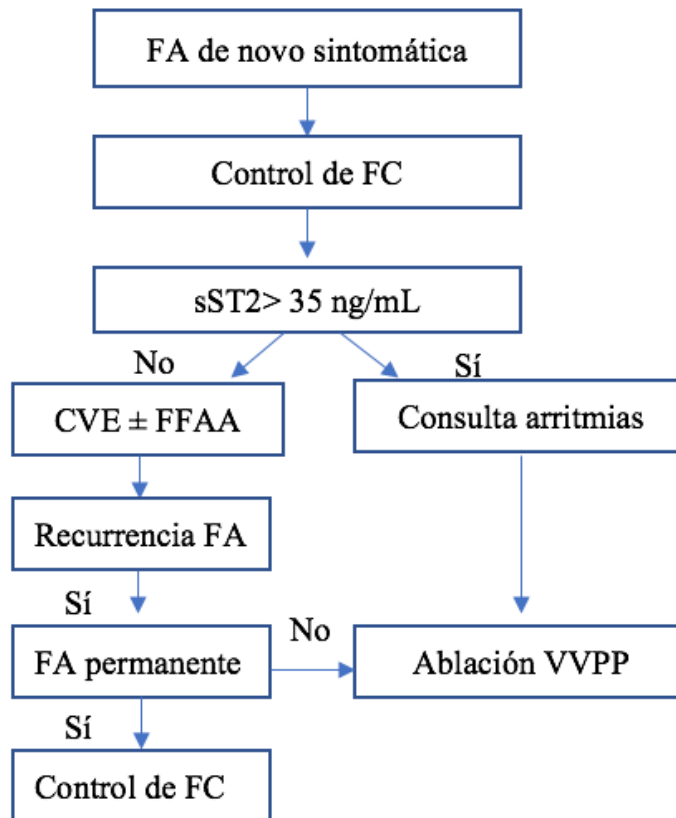
Por otro lado, se ha realizado un metaanálisis que incluyó 18 estudios observacionales que investigaron la posible asociación entre los niveles de BNP y NT-proBNP a nivel basal y la recurrencia de FA tras ablación de VVPP. Los pacientes que presentaron recurrencia de FA presentaron de forma significativa niveles más elevados tanto de BNP como NT-proBNP (174).

Previamente, también se ha estudiado la relación entre los niveles de ST2 y la recurrencia de FA en un grupo de 100 pacientes con FA paroxística que se sometieron a crioablación de VVPP. Para ello, se recogieron muestras de sangre periférica previamente

a la ablación. Los biomarcadores que estudiaron fueron urato, NT-proBNP, PCR de alta sensibilidad y ST2. ST2 fue el único biomarcador que se relacionó de forma independiente y significativa con la recurrencia de FA. Este hecho se explica por los autores como una forma de expresión de fibrosis extensa en la AI y estos pacientes obtienen un menor beneficio de la ablación (87). El hecho de que en este estudio ST2 medido a nivel basal se relacionase con la recurrencia en el seguimiento, a diferencia de nuestros resultados, podría explicarse por el hecho de que en este estudio los pacientes incluidos presentan FA paroxística diagnosticada por ECG durante el ingreso. Este hecho podría reforzar la idea de que el inicio de la FA puede reactivar procesos de inflamación y fibrosis en la fase aguda, que con el paso del tiempo van disminuyendo. Sin embargo, en nuestro estudio, se incluyeron pacientes con FA persistente, por lo que la actividad de estos mecanismos podría haber disminuido en nuestros pacientes.

Se ha descrito un algoritmo de actuación en el mantenimiento del RS en función de los valores de ST2 (Figura 17) (175). Este algoritmo se basa en la hipótesis de que niveles elevados de ST2 traducen un exceso de fibrosis miocárdica. Se ha demostrado que la fibrosis en la FA se asocia con la recurrencia de la FA tras la CVE (176). Por ello, pacientes con niveles elevados (considerando el punto de corte de 35 ng/ml) no se beneficiarían de la realización de la CVE y deberían ser evaluados en consulta especializada para valorar la realización de ablación de VVPP. Este punto de corte (35 ng/ml) y el nuestro ($35,43 \pm 15,89$ ng/ml) son muy similares. Esta similitud entre ambos refuerza la utilidad de este algoritmo en la práctica diaria.

Figura 17: Algoritmo de actuación en el mantenimiento del RS en función de los valores de ST2 (175).



En cuanto a gal3, en nuestra muestra de pacientes no se objetivó relación con la recurrencia. Recientemente se han realizado múltiples publicaciones al respecto, con resultados contradictorios. En un metaanálisis reciente, que incluye 28 estudios con más de 10.000 pacientes, mostró que aquellos pacientes en los que tras restaurar el RS de diferentes modos se mantuvieron en RS, presentaron niveles más bajos de gal3 que aquellos en los que recurrió la FA (177). A diferencia de nuestro estudio, este metaanálisis incluye estudios con diversos diseños, con poblaciones muy heterogéneas, incluyendo pacientes tras IAM, cirugía de revascularización miocárdica y procedimientos de ablación de VVPP entre otros, lo que puede explicar los diferentes resultados encontrados. Otro estudio de Begg et al. (178), que incluyó 92 pacientes sometidos a ablación de VVPP

en los que se extrajo una muestra de sangre previa a la ablación, analizó la relación de 4 biomarcadores, entre ellos gal3, con la recurrencia de la FA en el seguimiento de 6 meses tras el procedimiento. Ninguno de ellos se relacionó con la recurrencia de la FA. Igual que en nuestro estudio la media de gal3 a nivel basal fue mayor en los que recurrieron en el seguimiento que aquellos que permanecieron en RS pero no fue estadísticamente significativo. Estos diferentes resultados pueden ser debidos a la multitud de procesos en los que está involucrada gal3.

Actualmente existen numerosas discrepancias entre los estudios publicados acerca de la relación entre gal 3 y la recurrencia de FA.

7.6.2 Otros eventos

Realizamos un análisis de los eventos exploratorio, con muy baja incidencia de eventos en el seguimiento.

7.7 ESTUDIO DE POLIMORFISMOS

En nuestra muestra de pacientes con FA persistente, se detectaron niveles más bajos de gal3 a nivel basal y en el seguimiento en aquellos pacientes portadores de los alelos mutados de ambos polimorfismos, rs4652 y rs2274273.

Estos dos alelos mutados se han relacionado con una bajada de los niveles de gal3 circulante (127). Es más, estos dos polimorfismos se han conectado con afectación cardíaca como el remodelado ventricular tras el IAM (179) y con la aterosclerosis carotídea (180).

Los niveles de ST2 a nivel basal fueron más bajos de forma significativa en portadores del alelo C del polimorfismo rs1558648.

Estos polimorfismos se han asociado previamente con numerosas enfermedades autoinmunes, incluyendo la enfermedad celíaca (181) y la diabetes tipo 1m (182).

En nuestra muestra de pacientes con FA, replicamos la evidencia disponible en la literatura en población sana y con otras patologías detectando niveles más bajos de biomar-

DISCUSIÓN

cadore en los portadores de los alelos mutados de dos polimorfismos de gal3 y uno de ST2. La posible identificación de un grupo de pacientes con FA y predisposición genética a presentar niveles más bajos de biomarcadores puede facilitar la individualización de estrategias diagnósticas y terapéuticas. No nos constan estudios previos que demuestren la relación entre estos polimorfismos y los niveles de los biomarcadores en población con enfermedad cardiovascular.

No encontramos ninguna relación entre los polimorfismos estudiados y la variación de los niveles de los biomarcadores en el seguimiento, posiblemente por el número de pacientes incluidos. Únicamente se han analizado dos polimorfismos de cada biomarcador, por lo que podrían existir otras variantes genéticas no estudiadas que hayan podido afectar a los resultados.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. En los individuos de nuestra muestra, los biomarcadores NT-proBNP, ST2 y troponina T ultrasensible, se relacionan con la presencia de FA. De los tres biomarcadores, NT-proBNP fue el que presentó mayor rendimiento en diferenciar pacientes con FA de sujetos sanos y además el único que se relacionó de forma independiente con la presencia de FA.
2. El único biomarcador que se relacionó con dilatación auricular y con $E/e' > 8$ fue NT-proBNP. Troponina T ultrasensible fue el único que se relacionó con una FEVI $< 50\%$.
3. Los pacientes con mayores cifras de galectina 3 y fibrinógeno se relacionaron de forma significativa con un aumento tanto del riesgo trombótico como hemorrágico.
4. El único biomarcador que se relacionó de forma significativa con la presencia de IC con FEVI no reducida fue NT-proBNP, siendo el mejor punto de corte para diferenciar los pacientes con y sin IC de 626,00 pg/ml. Además, la edad también mostró relación significativa, pero NT proBNP fue el único que se relacionó de forma independiente con la IC con FEVI no reducida.
5. El único biomarcador que se relacionó con la presencia de IC con FEVI intermedia fue troponina T ultrasensible. El mejor punto de corte de éste para diferenciar pacientes fue 10,5 ng/L.

CONCLUSIONES

6. Ninguno de los biomarcadores medidos a nivel basal y ninguna de las variables clínicas se relacionaron con la recurrencia de FA en el seguimiento. Únicamente NT-proBNP y ST2 medidos en el seguimiento se relacionaron de forma significativa e independiente con la recurrencia de FA.

7. No se encontraron diferencias significativas en el genotipado de ninguno de los cuatro polimorfismos entre pacientes con FA y sujetos sanos. En nuestro estudio se han detectado niveles más bajos de gal3 a nivel basal y en el seguimiento en aquellos pacientes portadores de los alelos mutados de ambos polimorfismos, rs4652 y rs2274273. Los niveles de ST2 a nivel basal fueron más bajos de forma significativa en portadores del alelo C del polimorfismo rs1558648.

LIMITACIONES

9. LIMITACIONES

1. Sólo hemos incluido pacientes con FA persistente sintomática, por lo que estos resultados no pueden ser extrapolados a otras poblaciones.
2. No se ha evaluado la repercusión clínica en términos de mortalidad y hospitalización por IC en función de las cifras de los biomarcadores. No obstante, los eventos en el seguimiento fueron excepcionales, por lo tanto no sería valorable sacar conclusiones de dicho análisis.
3. El tamaño muestral de los subgrupos de pacientes con IC con FEVI no reducida e IC FEm es pequeño, lo que puede afectar a la potencia estadística del estudio.
4. Para la definición de IC se han elegido parámetros ecocardiográficos basados en la alteración diastólica como la dilatación de la AI (también relacionada con la propia FA) y la relación E/e' , sin embargo otras alteraciones estructurales como la hipertrofia ventricular izquierda no fue considerada.
5. No analizamos la realización de otras estrategias de control del ritmo realizadas durante el seguimiento. Sin embargo, en este estudio únicamente tratamos de establecer el papel de los biomarcadores en pacientes con FA, no investigar otros factores involucrados en el mantenimiento del RS.
6. Podríamos haber infradiagnosticado recurrencias debido a que no realizamos una monitorización continua del ritmo utilizando holter subcutáneo. Sin embargo, realizamos un holter-ECG a los 3 meses, un ECG a los 6 meses del seguimiento y

LIMITACIONES

además, revisamos todos los ECG realizados al paciente durante este tiempo en su historia clínica.

7. Únicamente se han analizado dos polimorfismos de cada biomarcador, por lo que podrían existir otras variantes genéticas no estudiadas que hayan podido afectar a los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(7):1830-4.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Revista española de cardiología*. 2017;70(1):50.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006;27(8):949-53.
5. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Revista española de cardiología*. 2014;67(4):259-69.
6. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128(23):2470-7.
7. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine*. 1995;98(5):476-84.
8. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *The New England journal of medicine*. 1982;306(17):1018-22.
9. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *American heart journal*. 2000;140(6):878-85.

10. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.
11. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *The American journal of cardiology*. 1996;77(1):96-8.
12. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal*. 2003;21(6):1012-6.
13. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
14. Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, Kitta Y, Kawabata K, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(2):252-5.
15. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 2011;91(1):265-325.
16. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(2):755-9.
17. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(24):2614-23.
18. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2010;362(15):1363-73.

19. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(2):304-10.
20. You SC, An MH, Yoon D, Ban GY, Yang PS, Yu HT, et al. Rate control and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and obstructive lung disease. *Heart rhythm*. 2018;15(12):1825-32.
21. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):660-8.
22. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2001;344(19):1411-20.
23. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(1):18-23.
24. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, Patel HM, Luck JC. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *The American journal of cardiology*. 2000;85(10A):36D-45D.
25. Hall AJ, Mitchell AR. Introducing Vernakalant into Clinical Practice. *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2019;8(1):70-4.
26. Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(5):1079-82.

27. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2007;356(9):935-41.
28. Alp NJ, Bell JA, Shahi M. Randomised double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the cardioversion of acute atrial fibrillation. *Heart*. 2000;84(1):37-40.
29. Elhendy A, Gentile F, Khandheria BK, Hammill SC, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Predictors of unsuccessful electrical cardioversion in atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2002;89(1):83-6.
30. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan Yap Y, Ward D, Camm AJ. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(5):1498-504.
31. Schilling RJ. Cardioversion of atrial fibrillation: the use of antiarrhythmic drugs. *Heart*. 2010;96(5):333-8.
32. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(1):167-73.
33. Chugh A, Ozaydin M, Scharf C, Lai SW, Hall B, Cheung P, et al. Mechanism of immediate recurrences of atrial fibrillation after restoration of sinus rhythm. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2004;27(1):77-82.
34. Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):1956-63.
35. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Trans-thoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101(11):1282-7.
36. Dalzell GW, Cunningham SR, Anderson J, Adgey AA. Electrode pad size, transthoracic impedance and success of external ventricular defibrillation. *The American journal of cardiology*. 1989;64(12):741-4.

37. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*. 2015;101(19):1526-30.
38. Hou CJ, Chang-Sing P, Flynn E, Martinez L, Peterson J, Ottoboni LK, et al. Determination of ventricular vulnerable period and ventricular fibrillation threshold by use of T-wave shocks in patients undergoing implantation of cardioverter/defibrillators. *Circulation*. 1995;92(9):2558-64.
39. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(10):1690-6.
40. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(7):1201-8.
41. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2006;166(7):719-28.
42. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2667-77.
43. Singh D, Cingolani E, Diamond GA, Kaul S. Dronedaronone for atrial fibrillation have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(15):1569-76.
44. Cook GE, Sasich LD, Suckari SR. Atrial fibrillation. DIONYSOS study comparing dronedarone with amiodarone. *Bmj*. 2010;340:c285.

45. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Gonzalez MD. A review of the appropriate and inappropriate use of dronedarone: lessons learned from controlled studies and regulatory submission. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2010;15(4 Suppl):24S-30S.
46. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e004549.
47. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(6):1082-8.
48. Lubitz SA, Fischer A, Fuster V. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Bmj*. 2008;336(7648):819-26.
49. Marine JE. Catheter ablation therapy for supraventricular arrhythmias. *Jama*. 2007;298(23):2768-78.
50. Vitali F, Serenelli M, Airaksinen J, Pavasini R, Tomaszuk-Kazberuk A, Mlodawska E, et al. CHA2DS2-VASc score predicts atrial fibrillation recurrence after cardioversion: Systematic review and individual patient pooled meta-analysis. *Clinical cardiology*. 2019;42(3):358-64.
51. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1):100-4.
52. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clinical endocrinology*. 1997;47(3):287-96.
53. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European journal of heart failure*. 2016;18(6):613-25.

54. Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2017;5(8):565-74.
55. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(22):2093-104.
56. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clinical chemistry*. 2009;55(7):1303-6.
57. Bucher EA, Maisonpierre PC, Konieczny SF, Emerson CP, Jr. Expression of the troponin complex genes: transcriptional coactivation during myoblast differentiation and independent control in heart and skeletal muscles. *Molecular and cellular biology*. 1988;8(10):4134-42.
58. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Revista española de cardiología*. 2019;72(1):72.
59. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kubler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart*. 2002;87(6):520-4.
60. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2192-4.
61. Roos A, Bandstein N, Lundback M, Hammarsten O, Ljung R, Holzmann MJ. Stable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels and Outcomes in Patients With Chest Pain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(18):2226-36.
62. Zelt JGE, Liu PP, Erthal F, deKemp RA, Wells G, O'Meara E, et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients With Ischemic Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(11):1478-88.
63. Santalo Bel M, Guindo Soldevila J, Ordonez Llanos J. [Biological markers of myocardial necrosis]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(7):703-20.

64. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(14):1071-8.
65. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, Zethelius B, Lind L, Venge P, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *European heart journal*. 2009;30(7):773-81.
66. Niederdockl J, Simon A, Schnaubelt S, Schuetz N, Laggner R, Sulzgruber P, et al. Cardiac biomarkers predict mortality in emergency patients presenting with atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(6):482-8.
67. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(1):52-61.
68. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(2).
69. Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian heart journal*. 2018;70 Suppl 1:S96-S101.
70. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, et al. Non-myocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2166-74.
71. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-8.
72. Clementy N, Piver E, Bisson A, Andre C, Bernard A, Pierre B, et al. Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(4).

73. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics*. 2018;8(3):593-609.
74. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936-44.
75. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzeddine OF, Jiang R, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *The American journal of medicine*. 2017;130(9):1112 e9- e15.
76. Singaas EG, Manhenke CA, Dickstein K, Orn S. Circulating Galectin-3 Levels Are Increased in Patients with Ischemic Heart Disease, but Are Not Influenced by Acute Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2016;134(4):398-405.
77. Kang Q, Li X, Yang M, Fernando T, Wan Z. Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2018;478:166-70.
78. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(3):725-32.
79. Januzzi JL, Jr., Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607-13.
80. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.

81. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galan A, Vila J, Urrutia A, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(11):768-75.
82. Nishimura M, Brann A, Chang KW, Maisel AS. The Confounding Effects of Non-cardiac Pathologies on the Interpretation of Cardiac Biomarkers. *Current heart failure reports*. 2018;15(4):239-49.
83. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2011;107(2):259-67.
84. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdes Chavarri M, et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(10):1171-8.
85. Coburn E, Frishman W. Comprehensive review of the prognostic value of galectin-3 in heart failure. *Cardiology in review*. 2014;22(4):171-5.
86. Ma X, Yuan H, Luan HX, Shi YL, Zeng XL, Wang Y. Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2018;480:138-42.
87. Okar S, Kaypakli O, Sahin DY, Koc M. Fibrosis Marker Soluble ST2 Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoballoon Catheter Ablation of Nonvalvular Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Korean circulation journal*. 2018;48(10):920-9.
88. Fashanu OE, Norby FL, Aguilar D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Chen LY, et al. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American heart journal*. 2017;192:19-25.
89. A VA, Zaslavskaya EL, Soboleva AV, Baranova EI, Listopad OV, Nifontov SE, et al. [Galectin-3 in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome]. *Kardiologiya*. 2016;56(6):41-5.

90. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Canpinar H, Canpolat U, Evranos B, et al. The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(6):635-40.
91. Wu XY, Li SN, Wen SN, Nie JG, Deng WN, Bai R, et al. Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(10):1541-7.
92. O'Sullivan JM, Jenkins PV, Rawley O, Gegenbauer K, Chion A, Lavin M, et al. Galectin-1 and Galectin-3 Constitute Novel-Binding Partners for Factor VIII. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(5):855-63.
93. Saint-Lu N, Oortwijn BD, Pegon JN, Odouard S, Christophe OD, de Groot PG, et al. Identification of galectin-1 and galectin-3 as novel partners for von Willebrand factor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(4):894-901.
94. Traber PG, Zomer E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. *PloS one*. 2013;8(12):e83481.
95. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. *Hypertension*. 2002;39(2):258-63.
96. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *Journal of internal medicine*. 1994;235(6):561-76.
97. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2062-76.

98. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European heart journal*. 2012;33(17):2197-205.
99. Almenar Bonet L, Martinez-Dolz L. [Natriuretic peptides in heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6 Suppl F:15-26.
100. Mallick A, Januzzi JL, Jr. Biomarkers in acute heart failure. *Revista espanola de cardiologia*. 2015;68(6):514-25.
101. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(4):571-3.
102. Tajsic M, Jarai R, Koch J, Stangl K, Wojta J, Dreger H, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide as part of a dual biomarker strategy for the early rule out of non-ST segment elevation acute coronary syndrome - The WilCop study. *International journal of cardiology*. 2018;273:243-8.
103. Israr MZ, Heaney LM, Ng LL, Suzuki T. B-type natriuretic peptide molecular forms for risk stratification and prediction of outcome after acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2018;200:37-43.
104. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2001;345(14):1014-21.
105. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *European journal of heart failure*. 2005;7(4):537-41.
106. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *Bmj*. 2015;350:h910.

107. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
108. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Pinera P, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, et al. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. *Revista clinica espanola*. 2016;216(6):313-22.
109. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiac failure*. 2000;6(2):92-6.
110. Hijazi Z, Oldgren J, Wallentin L, Andersson U, Connolly SJ, Yusuf S, et al. Response to letter regarding article, "Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy". *Circulation*. 2013;127(2):e278-9.
111. Holl MJ, van den Bos EJ, van Domburg RT, Fouraux MA, Kofflard MJ. NT-proBNP is associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. *Clinical cardiology*. 2018;41(3):400-5.
112. Moutachakkir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Annales de biologie clinique*. 2017;75(2):225-9.
113. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.

114. Buljubasic N, Akkerhuis KM, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. Fibrinogen in relation to degree and composition of coronary plaque on intravascular ultrasound in patients undergoing coronary angiography. *Coronary artery disease*. 2017;28(1):23-32.
115. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2008;359(18):1897-908.
116. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, Haubitz S, Demann D, Vogeli A, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *International journal of cardiology*. 2014;175(3):464-72.
117. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Mid-region prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(10):1057-67.
118. Kwon CH, Kang JG, Lee HJ, Kim NH, Sung JW, Cheong E, et al. C-reactive protein and risk of atrial fibrillation in East Asians. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19(10):1643-9.
119. Dawood FZ, Judd S, Howard VJ, Limdi NA, Meschia JF, Cushman M, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Stroke in Atrial Fibrillation (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *The American journal of cardiology*. 2016;118(12):1826-30.
120. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Ansell J, De Caterina R, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation--observations from the ARISTOTLE trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(9):1401-12.

121. Charitakis E, Walfridsson H, Alehagen U. Short-Term Influence of Radiofrequency Ablation on NT-proBNP, MR-proANP, Copeptin, and MR-proADM in Patients With Atrial Fibrillation: Data From the Observational SMURF Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(9).
122. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. Jama*. 2000;283(18):2404-10.
123. Huang G, Qin J, Deng X, Luo G, Yu D, Zhang M, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(8):e14525.
124. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congestive heart failure*. 2011;17(1):25-30.
125. Pak S, Yatsynovich Y, Valencia D, Chen T. Serum Uric Acid and Atrial Fibrillation: Meta-analysis. *Critical pathways in cardiology*. 2018;17(3):161-6.
126. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Sahiner L, Kaya EB, Cay S, et al. Usefulness of serum uric acid level to predict atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(12):1731-7.
127. de Boer RA, Verweij N, van Veldhuisen DJ, Westra HJ, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. A genome-wide association study of circulating galectin-3. *PloS one*. 2012;7(10):e47385.
128. Ho JE, Chen WY, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Cheng S, et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(10):4208-18.
129. Kadrofske MM, Openo KP, Wang JL. The human LGALS3 (galectin-3) gene: determination of the gene structure and functional characterization of the promoter. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1998;349(1):7-20.

130. Dale M, Nicklin MJ. Interleukin-1 receptor cluster: gene organization of IL1R2, IL1R1, IL1RL2 (IL-1Rrp2), IL1RL1 (T1/ST2), and IL18R1 (IL-1Rrp) on human chromosome 2q. *Genomics*. 1999;57(1):177-9.
131. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(4):692-4.
132. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
133. Dieplinger B, Egger M, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a rapid quantitative lateral flow immunoassay for measurement of soluble ST2 in human plasma. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;451(Pt B):310-5.
134. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(20):2539-50.
135. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(11):857-64.
136. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.

137. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(9):1031-41.
138. Wang M, Cai S, Ding W, Deng Y, Zhao Q. Efficacy and effects on cardiac function of radiofrequency catheter ablation vs. direct current cardioversion of persistent atrial fibrillation with left ventricular systolic dysfunction. *PloS one*. 2017;12(3):e0174510.
139. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):417-27.
140. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Nordio F, Metra M, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *European journal of heart failure*. 2016;18(9):1153-61.
141. Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, Doros G, Russo P, Ponirakis A, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry(R). *ESC heart failure*. 2019;6(4):784-92.
142. Valencia Martin J, Climent Paya VE, Marin Ortuno F, Monmeneu Menadas JV, Martinez Martinez JG, Garcia Martinez M, et al. [The efficacy of scheduled cardioversion in atrial fibrillation. Comparison of two schemes of treatment: electrical versus pharmacological cardioversion]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(2):113-20.
143. Ricard P, Levy S, Trigano J, Paganelli F, Daoud E, Man KC, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1997;79(6):815-6.
144. Yu WC, Lin YK, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, et al. Early recurrence of atrial fibrillation after external cardioversion. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1999;22(11):1614-9.

145. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanan F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015;132(8):624-32.
146. Semczuk-Kaczmarek K, Platek AE, Rys A, Adamowicz J, Legosz P, Kotkowski M, et al. CHA2DS2-VASc score and fibrinogen concentration in patients with atrial fibrillation. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2019;28(11):1451-7.
147. Nortamo S, Ukkola O, Lepojarvi S, Kentta T, Kiviniemi A, Junttila J, et al. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2017;248:173-8.
148. Dudink EA, Weijs B, Tull S, Luermans JG, Fabritz L, Chua W, et al. The Biomarkers NT-proBNP and CA-125 are Elevated in Patients with Idiopathic Atrial Fibrillation. *Journal of atrial fibrillation*. 2018;11(4):2058.
149. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *The New England journal of medicine*. 2004;350(7):655-63.
150. Stanciu AE, Vatasescu RG, Stanciu MM, Serdarevic N, Dorobantu M. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cytokine*. 2018;103:63-8.
151. Pala E, Bustamante A, Clua-Espuny JL, Acosta J, Gonzalez-Loyola F, Ballesta-Ors J, et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide's Usefulness for Paroxysmal Atrial Fibrillation Detection Among Populations Carrying Cardiovascular Risk Factors. *Frontiers in neurology*. 2019;10:1226.
152. Chen C, Qu X, Gao Z, Zheng G, Wang Y, Chen X, et al. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure. *International heart journal*. 2018;59(1):58-63.

153. Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, Eberg M, Hoogeveen RC, Huxley RR, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American heart journal*. 2015;169(1):31-8 e3.
154. Bai Y, Guo SD, Liu Y, Ma CS, Lip GYH. Relationship of troponin to incident atrial fibrillation occurrence, recurrence after radiofrequency ablation and prognosis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2018;23(6):512-7.
155. Janus SE, Hajjari J, Al-Kindi S. High-sensitivity troponin and the risk of atrial fibrillation in chronic kidney disease: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Heart rhythm*. 2020;17(2):190-4.
156. Kornej J, Zeynalova S, Buttner P, Burkhardt R, Bae YJ, Willenberg A, et al. Differentiation of atrial fibrillation progression phenotypes using Troponin T. *International journal of cardiology*. 2019;297:61-5.
157. Miyazawa K, Pastori D, Lip GYH. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: Efficacy and safety of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *American heart journal*. 2018;198:166-8.
158. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(25):2946-53.
159. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *American heart journal*. 2009;158(4):629-36.
160. Farcas AD, Anton FP, Goideanu CM, Gavrilă IL, Vida-Simiti LA, Stoia MA. Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients. *Disease markers*. 2017;2017:2714095.
161. Ansari U, Behnes M, Hoffmann J, Natale M, Fastner C, El-Battrawy I, et al. Galectin-3 Reflects the Echocardiographic Grades of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Annals of laboratory medicine*. 2018;38(4):306-15.

162. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irokawa M, Nakayama T, Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(7):1634-40.
163. Fabijanovic D, Milicic D, Cikes M. Left Ventricular Size and Ejection Fraction: Are They Still Relevant? *Heart failure clinics*. 2019;15(2):147-58.
164. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, et al. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019;139(23):2642-53.
165. van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE, Brouwers FP, Rienstra M, Bakker SJ, et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart*. 2016;102(14):1134-41.
166. Tan KCB, Cheung CL, Lee ACH, Lam JKY, Wong Y, Shiu SWM. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(2):e3093.
167. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2263-70.
168. Diez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2016;13(2):115-7.
169. Patel RB, Vaduganathan M, Felker GM, Butler J, Redfield MM, Shah SJ. Physical Activity, Quality of Life, and Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the NEAT-HFpEF Trial). *The American journal of cardiology*. 2019;123(10):1660-6.
170. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, et al. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *European heart journal*. 2018;39(43):3867-75.
171. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2015;115(7 Suppl):64B-9B.

172. Zafirir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European heart journal*. 2018;39(48):4277-84.
173. Darkner S, Goetze JP, Chen X, Henningsen K, Pehrson S, Svendsen JH. Natriuretic Propeptides as Markers of Atrial Fibrillation Burden and Recurrence (from the AMIO-CAT Trial). *The American journal of cardiology*. 2017;120(8):1309-15.
174. Zhang Y, Chen A, Song L, Li M, Chen Y, He B. Association Between Baseline Natriuretic Peptides and Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *International heart journal*. 2016;57(2):183-9.
175. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, Fox S, Maisel AS. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. *The American journal of medicine*. 2017;130(12):1351-7.
176. Begg GA, Holden AV, Lip GY, Plein S, Tayebjee MH. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation. *International journal of cardiology*. 2016;220:155-61.
177. Gong M, Cheung A, Wang QS, Li G, Goudis CA, Bazoukis G, et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(3):e23104.
178. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PloS one*. 2018;13(1):e0189936.
179. Djordjevic A, Dekleva M, Zivkovic M, Stankovic A, Markovic Nikolic N, Alavantic D, et al. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Molecular biology reports*. 2018;45(6):2227-36.

BIBLIOGRAFÍA

180. Djordjevic A, Zivkovic M, Stankovic A, Zivotic I, Koncar I, Davidovic L, et al. Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2016;30(6):1150-7.
181. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nature genetics*. 2008;40(4):395-402.
182. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *The New England journal of medicine*. 2008;359(26):2767-77.

ANEXO 1

11. ANEXO 1

11.1. COMUNICACIONES CIENTÍFICAS

11.1.1 Congresos internacionales

- *Atrial fibrillation and heart failure with non-reduced ejection fraction: can biomarkers make the difference?*

Autores: A Merino, JA Pérez Rivera, R Sáez De La Maleta Úbeda, R Salgado Aranda, V Pascual Tejerina, J Martín González, J García Fernández, D Al Kassam Martinez.

Tipo de presentación: Póster

Título de la reunión: Heart Failure Congress 2019

Lugar y fecha: Atenas (25-28/05/2019).

Publicado en: European Journal of Heart Failure. 21 (Suppl. S1), 5–592 Factor de Impacto (JCR 2018) 12,219 (Q1).

- *Galectin-3 as a new thrombotic risk factor in patients with atrial fibrillation*

Autores: A Merino, JA Pérez Rivera, R Sáez De La Maleta Úbeda, R Salgado Aranda, V Pascual Tejerina, J Martín González, J García Fernández, D Al Kassam Martinez.

Tipo de presentación: Póster

Título de la reunión: European Heart Rhythm Association Congress 2019

Lugar y fecha: Lisboa (17-19/03/2019).

Publicado en: Europace. Volume 21 Issue Suppl 2 March 2019; ii289. Factor de Impacto (JCR 2018) 5,047 (Q1).

- *Biomarkers in atrial fibrillation: novel red flags to keep in mind*

Autores: A Merino, JA Pérez Rivera, R Sáez De La Maleta Úbeda, R Salgado Aranda, V Pascual Tejerina, J Martín González, J García Fernández, D Al Kassam Martinez.

Tipo de presentación: Póster

Título de la reunión: European Heart Rhythm Association Congress 2019

Lugar y fecha: Lisboa (17-19/03/2019).

Publicado en: Europace. Volume 21 Issue Suppl 2 March 2019; ii288. Factor de Impacto (JCR 2018) 5,047 (Q1).

- *When should we measure biomarkers in patients with atrial fibrillation to predict recurrences?*

Autores: A Merino, JA Pérez Rivera, R Sáez De La Maleta Úbeda, R Salgado Aranda, V Pascual Tejerina, J Martín González, J García Fernández, D Al Kassam Martinez.

Tipo de presentación: Póster

Título de la reunión: European Heart Rhythm Association Congress 2020

Lugar y fecha: Viena marzo 2020

Publicado en: *EP Europace*, Volume 22, Issue Supplement_1, June 2020. Factor de Impacto (JCR 2018) 5,047 (Q1).

11.1.2. Congresos nacionales

- *Búsqueda del mejor panel de biomarcadores para la fibrilación auricular*

Autores: A. Merino Merino, J. A. Pérez Rivera, R. Sáez de la Maleta Úbeda, R. Salgado Aranda, V. Pacual Tejerina, F. J. Martín González, F. J. García Fernández, D. Al Kassam Martínez.

Tipo de presentación: Póster,

Título de la reunión: Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2020. Sociedad Española de Cardiología.

Lugar y fecha: Online 28-31/10/2020.

Publicado en: *Rev Esp Cardiol*. 2019;73(Supl 1):1056. FI (JCR 2018) 5.078 (Q1).

- *¿Cuándo debemos medir biomarcadores para predecir recurrencias en pacientes con fibrilación auricular?*

Autores: A. Merino Merino, J. A. Pérez Rivera, R. Sáez de la Maleta Úbeda, R. Salgado Aranda, V. Pacual Tejerina, F. J. Martín González, F. J. García Fernández, D. Al Kassam Martínez.

Tipo de presentación: Póster-hub.

Título de la reunión: Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2019. Sociedad Española de Cardiología.

Lugar y fecha: Barcelona, 17-19/10/2019.

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1):73. FI (JCR 2018) 5.078 (Q1).

- *Biomarcadores de fibrosis y remodelado en pacientes con fibrilación auricular persistente sometidos a cardioversión eléctrica: diferencias con sujetos y sanos e implicaciones en el seguimiento.*

Autores: A. Merino Merino, J. A. Pérez Rivera, R. Sáez de la Maleta Úbeda, R. Salgado Aranda, V. Pacual Tejerina, F. J. Martín González, F. J. García Fernández, D. Al Kassam Martínez.

Tipo de presentación: Póster-hub.

Título de la reunión: Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2017. Sociedad Española de Cardiología.

Lugar y fecha: Madrid, 27 – 10 – 2017.

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):278. FI (JCR 2018) 5.078 (Q1).

- *Aplicación de biomarcadores de fibrosis y remodelado cardiaco para predecir la dilatación auricular en pacientes con fibrilación auricular persistente sometidos a cardioversión eléctrica.*

Autores: V. Pascual Tejerina, J. A. Pérez Rivera, R. Sáez de la Maleta Úbeda, R. Salgado Aranda, A. Merino Merino, F. J. Martín González, F. J. García Fernández, D. Al Kassam Martínez.

Tipo de presentación: Póster.

Título de la reunión: Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2016. Sociedad Española de Cardiología.

Lugar y fecha: Zaragoza, 27-29 – 10 – 2016.

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2016;69 Supl 1:1214. FI (JCR 2018) 5.078 (Q1).

- *Biomarcadores en fibrilación auricular: relación con su prevalencia y con el remodelado auricular*

Autores: Ana Merino Merino, José Ángel Pérez Rivera, Ruth Saéz De La Maleta Úbeda, Ricardo Salgado Aranda y Virginia Pascual Tejerina.

Tipo de presentación: Póster

Título de la reunión: Congreso eCardio 2019. Sociedad Española de Cardiología.

Lugar y fecha: Online. 18-22/02/2019.

- *Predicción de recurrencias basada en biomarcadores en pacientes con fibrilación auricular.*

Autores: Ana Merino Merino, José Ángel Pérez Rivera, Ruth Saéz De La Maleta Úbeda, Ricardo Salgado Aranda y Virginia Pascual Tejerina.

Tipo de presentación: Póster

Título de la reunión: Congreso eCardio 2020. Sociedad Española de Cardiología.

Lugar y fecha: Online. 17-21/02/2020.

- *Galectina-3 y ST2 como biomarcadores de fibrosis y remodelado en pacientes con fibrilación auricular.*

Autores: R. Sáez De La Maleta Úbeda, A. Merino Merino, J.Á. Pérez Rivera, D. Al Kassam Martínez, R. Salgado Aranda, V. Pascual Tejerina, J. Martín González, J. García Fernández.

Tipo de presentación: Póster

Título de la reunión: XII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico.

Lugar y fecha: Bilbao. 24-26/10/2018

11.2. ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS

- *Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure with non-reduced ejection fraction: Diagnostic application and new cut-off points*

Autores: Ana Merino-Merino, Ruth Saez-Maleta, Ricardo Salgado-Aranda, Daniel AlKassam-Martinez, Virginia Pascual-Tejerina, Javier Martin-Gonzalez, Javier Garcia-Fernandez, Jose-Angel Perez-Rivera.

Revista: Heart & Lung. Factor de impacto (JCR 2018): 1,84 (Q1).

Cita: Heart Lung. 2020 Jul - Aug;49(4):388-92.

- *When should we measure biomarkers in patients with atrial fibrillation to predict recurrences?*

Autores: Ana Merino-Merino, Ruth Saez-Maleta, Ricardo Salgado-Aranda, Daniel AlKassam-Martinez, Virginia Pascual-Tejerina, Javier Martin-Gonzalez, Javier Garcia-Fernandez, Jose-Angel Perez-Rivera.

Revista: American Journal of Emergency Medicine. Factor de impacto (JCR 2019): 1,91 (Q2).

Cita: Am J Emerg Med. 2021 Jan;39:248-9.

- *sST2 and Galectin-3 genotyping in patients with persistent atrial fibrillation*

Autores: Ruth Saez-Maleta, Ana Merino-Merino, Simón Gundin-Menendez, Ricardo Salgado, Daniel AlKassam, Virginia Pascual, Javier Martin-Gonzalez, Javier Garcia-Fernandez, Jose-Angel Perez-Rivera.

Revista: Molecular Biology Reports. Factor de Impacto (1,402; Q4).

Cita: Mol Biol Rep 2021 Jan 23.

11.3. PREMIOS Y BECAS

- *Segundo Premio de Investigación 2017-2018 en la categoría de Médicos Internos Residentes* por el artículo “Biomarcadores de fibrosis y remodelado en pacientes con fibrilación auricular persistente sometidos a cardioversión eléctrica: diferencias con sujetos sanos e implicaciones en el seguimiento”. *Revista Española de Cardiología*. 2017;70(Supl1):278.
- *Premio al mejor proyecto de investigación MIR 2020* por la publicación “Atrial fibrillation and heart failure with non reduced ejection fraction: can biomarkers make the difference?” publicado en *European Journal of Heart Failure* 2019: 21:46.
- Este trabajo ha recibido una beca de colaboración de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León durante en el año 2015 (GRS 1114/A/15). “Modelo pronóstico basado en biomarcadores para pacientes con fibrilación auricular persistente sometidos a cardioversión eléctrica”. Investigador principal: José Ángel Pérez Rivera.

ARTICLE IN PRESS

Heart & Lung 000 (2020) 1–5



Contents lists available at ScienceDirect

Heart & Lung

journal homepage: www.heartandlung.com

Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure with non-reduced ejection fraction: Diagnostic application and new cut-off points

Ana Merino-Merino, MD^a, Ruth Saez-Maleta, PharmD^b, Ricardo Salgado-Aranda, MD, PhD^a, Daniel AlKassam-Martinez, PharmD, PhD^{b,c}, Virginia Pascual-Tejerina, MD^a, Javier Martin-Gonzalez, MD^a, Javier Garcia-Fernandez, MD, PhD^a, Jose-Angel Perez-Rivera, MD, PhD^{a,d,*}

^a Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain

^b Clinical Analyses Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain

^c Laboratory of Medicine, Central Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

^d Universidad Isabel I, Burgos, Spain

ARTICLE INFO

Article History:

Received 10 September 2019

Revised 17 February 2020

Accepted 21 February 2020

Available online xxx

Keywords:

Atrial fibrillation
Diastolic heart failure
Biomarkers
Galectin 3
Nt proBNP

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) with non-reduced left ventricle ejection fraction (LVEF) present a diagnostic overlap. In this paper, we analyze differences in biomarkers between patients with and without HF, in a cohort of patients presenting with symptomatic AF. Differences in biomarkers between patients with medium range ejection fraction HF (HFmrEF) and those with preserved ejection fraction HF (HFpEF) are also analyzed.

Methods: A total of 115 patients with symptomatic persistent AF were included. Seven biomarkers were measured: NT-proBNP, high sensitivity T troponin (hsTnT), galectin-3, ST2, fibrinogen, urate and C-reactive protein. **Results:** Patients with non-reduced LVEF HF had significantly higher NT-proBNP levels than those without HF. This biomarker was the only variable independently related with the presence of non-reduced LVEF HF. Troponin was the only factor independently related with the presence of HFmrEF.

Conclusions: NT-proBNP showed the best diagnostic accuracy for detecting the presence of non-reduced LVEF HF. We found higher diagnostic NT-proBNP cut-off values than those previously reported. Troponin was the most accurate biomarker differentiating HFmrEF from HFpEF.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Heart failure (HF) is a clinical syndrome caused by a structural or functional dysfunction. According to left ventricle ejection fraction (LVEF), three different types of HF have been described: reduced LVEF HF (HFrEF) HF, mid-range LVEF HF (HFmrEF) and preserved LVEF HF (HFpEF).¹ Atrial fibrillation (AF) is characterized by atrial chaotic activation and inadequate contraction. This condition may present with similar symptoms to that of HF. AF is the most frequent arrhythmia, with an overall prevalence of 4.4%² of the Spanish population.

Since AF and HF with non-reduced LVEF are very common entities that share clinical symptoms, echocardiographic findings and

biomarker elevation, distinction between them is often difficult. The prevalence of AF in patients with HF is approximately 37%,³ and it is considered a sign of advanced disease that worsens prognosis regardless of the LVEF.⁴ The prevalence of HF among patients with AF ranges from 29% to 57%, which also negatively impacts prognosis.⁵

Biomarkers are increased in AF and HF and carry prognostic value in both entities.^{6,7} NT-proBNP is known to be significantly increased in HF with non-reduced LVEF, although it can also be increased in AF.⁸ The atrial release of natriuretic peptides may be responsible for the increased levels of NT-proBNP found in AF. In fact, the circulating levels of natriuretic peptides seem to be lower in HFpEF compared to HFmrEF, especially within the context of lower myocardial stretch, left ventricular end-diastolic wall stress and volume overload.⁹

At present, we lack an optimal biomarker cut-off value to establish that diagnosis of HF with non-reduced LVEF in patients with AF. The current and widely-available use of certain biomarkers for the diagnosis of HF may be confusing, especially when other entities like AF coexist. Besides, the main pathophysiologic mechanisms involved in the development of HFmrEF, and the diagnostic and prognostic role of biomarkers remain uncertain.

Abbreviations: HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF, heart failure with mid range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; AF, atrial fibrillation; hsTnT, high sensitivity troponin T

This work was supported by the GRS 1114/A/15 grant to Dr. Perez-Rivera.

* Corresponding author at: Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Avda. Islas Baleares, 3, 09006, Burgos, Spain.

E-mail address: jangel.perezrivera@secardiologia.es (J.-A. Perez-Rivera).

<https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2020.02.043>

0147-9563/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

The aim of this study is to analyze the diagnostic role of the certain biomarkers in patients with and without HF with non-reduced LVEF, within a population of patients with symptomatic and persistent AF, and to establish cut-off values for diagnosis. Additionally, we compared biomarker levels between HFpEF and HFmrEF AF patients.

Methods

This cross-sectional study included all consecutive patients presenting with non-valvular persistent AF, non-urgently submitted to our unit for electrical cardioversion between April 17th, 2015 and 14 July 14th, 2017. We estimated to recruit 120 patients (with a bilateral significance level of 0.05 and a beta risk of 0.20) assuming a prevalence of 35% of biomarkers increase in the control group and a prevalence ratio of 2.0.

We included every stable patient with persistent AF scheduled for non-urgent electrical cardioversion presenting with clinical symptoms that could be attributed to either AF or HF, like dyspnea, fatigue and exercise intolerance. An echocardiogram performed at our Cardiac Image Unit within the last 6 months before the electrical cardioversion was required. LVEF was determined by biplane Simpson's method.

We excluded patients with significant structural cardiac abnormalities (moderate or severe valvular disease, valvular prosthesis, history of LVEF less than 40%, hypertrophic cardiomyopathy and infiltrative cardiomyopathy), presence of atrial flutter or other arrhythmias different from AF, previous cardioversion or pulmonary vein ablation, patients with clinical instability, and asymptomatic patients.

In the pre-cardioversion clinical interview, a cardiologist checked the inclusion and exclusion criteria and recruited patients agreeing to sign the informed consent form. Local Ethics Committee approval was obtained for this study (reference number, CEIC-1407).

We defined non-reduced LVEF as patients presenting with the above-mentioned symptoms, a LVEF >40%, and diastolic dysfunction, defined by left atrial volume > 34 ml/m², interventricular septum >12 mm or E/e' >13. We set the distinction between HFmrEF and

HFpEF based on the LVEF (40–49.9% vs. >50%). All clinical and analytic variables were obtained from the medical history or from the clinical interview.

Prior to cardioversion, blood samples of all patients were obtained. The biomarkers determined by the laboratory of our center were NT-proBNP, high sensitivity troponin T (hsTnT), galectin-3, ST2, fibrinogen, urate and C reactive protein.

Quantitative determinations of fibrinogen were performed with the Clauss coagulometric method using an autoanalyzer STA-R[®] Evolution (Stago). Repeatability studies showed a coefficient of variation <1.72% and precision studies showed a coefficient of variation <4.73%.

C reactive protein was measured by a turbidimetric test with Cobas c501 (Roche[®]) in which the coefficient of variation was <3.6% in repeatability studies and <11.1% in precision studies.

Urate was measured by a colorimetric enzymatic method with Cobas c502 (Roche[®]), with a coefficient of variation <1% and 1.6% in repeatability and precision respectively.

NT-proBNP and hsTnT were measured by electro-chemo-luminescence immunoassay with Cobas e601 (Roche[®]). Repeatability studies showed a coefficient of variation <3.7% and precision studies <4% in hsTnT test. The coefficients of variation of NT-proBNP test were <3.5%.

Galectin-3 was measured by chemo-luminescent microparticle immunoassay in Architect[®]i1000SR (Abbott[®]). The accuracy of this method showed a coefficient of variation ≤ 10% for concentrations between 4 mg/ml and 114 ng/ml, and a correlation coefficient (r) ≥ 0.9 compared with the BGM Galectin3 Enzyme Linked Immunosorbent.

Aspect-PLIS[®]ST2 Rapid Test (Critical Diagnostics[®]) was used to assess ST2 values. It is a quantitative double phase monoclonal lateral flow immunoassay, with an average coefficient of variation of 10.4% intra-test and 13.6% inter-test in terms of accuracy. This is comparable to the Presage ST2 Enzyme Linked Immunosorbent test with a value of R²=0.92 in the concordance analysis.

SPSS version 20.0 for Windows (IBM, Chicago, Illinois) was used to perform the statistical analysis. To assess the differences in biomarkers levels and clinical variables in patients with and without HF and in those with HFpEF or HFmrEF, T-tests were used for normal quantitative variables, U-Mann-Whitney tests for non-normal quantitative variables, and Chi-square tests for qualitative ones. ROC curves were obtained to assess the most accurate diagnostic cut-off values of the biomarkers. Finally, we performed a logistic regression analysis including variables exhibiting clinical relevance in previous studies, and those biomarkers showing definitive or near statistical significance.

Results

We included 115 consecutive patients with persistent non-valvular AF submitted for electrical cardioversion. Out of 115 patients, 87 (75.65%) presented with non-reduced LVEF HF.

Patients with non-reduced LVEF HF were significantly older than those without (64 ± 9 vs. 59 ± 10 years old; *p* = 0.03). Regarding biomarkers, patients with non-reduced LVEF HF presented higher NT-proBNP values than those without (1276.84 ± 1377.25 pg/ml vs. 774.57 ± 560.86 pg/ml; *p* = 0.02). However, no other statistically significant differences were found regarding other biomarkers (Table 1). The most accurate NT-proBNP cut-off value to distinguish between groups was 663.5 pg/ml (73% sensitivity, 58% specificity, area under ROC curve 0.643) (Fig. 1).

We performed a multivariate analysis including the most relevant clinical variables (age, sex, arterial hypertension, diabetes, and obesity), the only biomarker that showed statistical significance (NT-proBNP) and others that were close to the significance (galectin-3 and hsTnT). NT-proBNP was the only variable independently related with the presence of non-reduced LVEF HF (OR 5.14; CI 95% 1.70–15.48; *p* < 0.01).

Of the 87 patients with non-reduced LVEF HF, 71 and 16 had HFpEF and HFmrEF, respectively. Chronic obstructive pulmonary disease was significantly more frequent in patients with HFmrEF than in those with HFpEF. With regard to biomarkers, patients with HFmrEF had higher values of hsTnT compared to those with HFpEF (16.93 ± 12.43 ng/L vs. 10.51 ± 6.59 ng/L; *p* = 0.01) (Table 2). The most accurate hsTnT cut-off value to distinguish between groups was 10.5 ng/L (75% sensitivity, 66% specificity, area under ROC curve 0.698) (Fig. 2).

We developed a multivariate analysis including the most relevant clinical variables (age, sex, arterial hypertension, diabetes, obesity

Table 1
Differences between patients with and without non-reduced LVEF HF.

Variable	HF (N = 87)	No HF (N = 28)	P
Age (years)	64 ± 9	59 ± 10	0.03
Men	58 (66.66%)	22 (78.57%)	NS
Hypertension	52 (59.77%)	12 (42.85%)	NS
Diabetes	13 (14.94%)	3 (10.71%)	NS
COPD	3 (3.44%)	2 (7.14%)	NS
Smoker	16 (18.39%)	3 (10.71%)	NS
CKD	1 (1.14%)	1 (3.57%)	NS
Stroke	1 (1.14%)	1 (3.57%)	NS
MI	5 (5.74%)	1 (3.57%)	NS
Obesity	66 (75.86%)	15 (53.57%)	NS
Creatinine (mg/dl)	0.98 ± 0.24	0.93 ± 0.18	NS
NT-proBNP (pg/ml)	1276.84 ± 1377.25	774.57 ± 560.86	0.02
Urate (mg/dl)	6.49 ± 2.84	5.93 ± 1.19	NS
CRP (mg/L)	3.82 ± 5.27	2.65 ± 2.15	NS
Troponin T (ng/L)	11.70 ± 8.30	8.42 ± 3.90	0.05 (NS)
Fibrinogen (mg/dl)	336.01 ± 81.25	312.17 ± 59.15	NS
Galectin-3 (ng/ml)	18.16 ± 8.14	15.85 ± 4.83	0.06 (NS)
ST2 (ng/ml)	35.68 ± 17.43	36.26 ± 14.29	NS

MI: myocardial infarction; CRP: C reactive protein. CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. NS: no significant.

ARTICLE IN PRESS

A. Merino-Merino et al. / Heart & Lung 00 (2020) 1–5

3

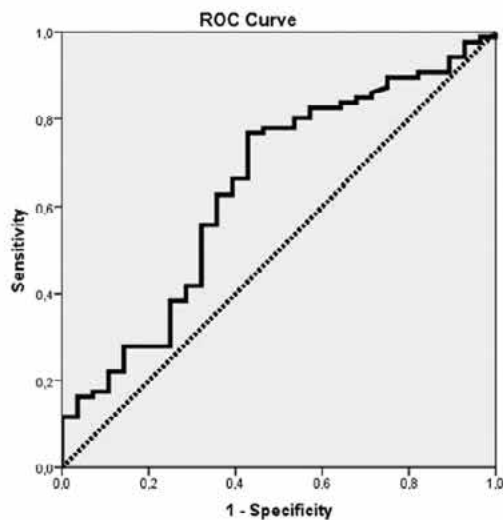


Fig. 1. ROC curve. NT-proBNP in patients with AF and HF with non-reduced LVEF. AF: atrial fibrillation. HF: heart failure. ROC: receiver operational characteristic.

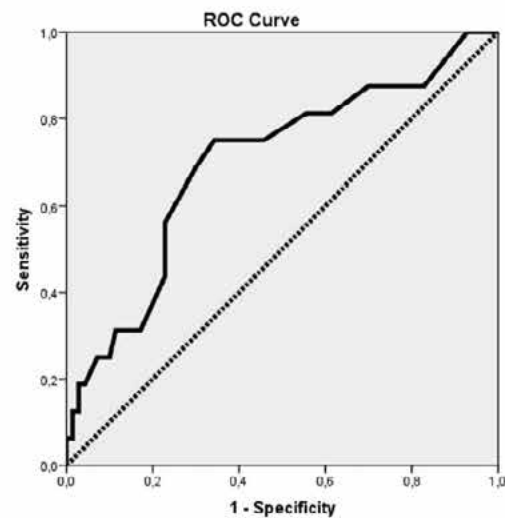


Fig. 2. ROC curve. hsTnT in patients with AF and HFmrEF. AF: atrial fibrillation. HF: heart failure. ROC: receiver operational characteristic.

and previous myocardial infarction), the only biomarker that showed statistical significance (hsTnT) and urate that was near the significance. The only variable independently related with HFmrEF was hsTnT (OR 5.92; CI 95% 1.43–24.44; $p = 0.01$).

Discussion

In this cohort of patients with symptomatic and persistent non-valvular AF, NT-proBNP was the best biomarker for detecting HF without non-reduced LVEF. In the subgroup of patients with HF, TnT provided the highest diagnostic power to distinguish HFmrEF from HFpEF. Noticeably, we found higher diagnostic cut-off values than those previously reported in clinical guidelines.

AF and non-reduced LVEF HF are two conditions rather prevalent in the general population, and their coexistence is a known negative prognostic factor. Although biomarkers are commonly used for diagnosis, the coexistence of these entities introduces confusion by affecting

biomarker levels from both sides. Therefore, we tried to identify the diagnostic power of certain biomarkers within this clinical setting.

Non-reduced LVEF HF was very prevalent in our cohort of patients with AF. This can be partly explained by the advanced age of the patients included, the presence of symptoms, and the high prevalence of cardiovascular risk factors. In fact, age was the only clinical variable significantly related with HF. As expected, patients with AF and HF were older than those without HF, confirming the influence of age in the development of HF.¹⁰

The only biomarker that was significantly related with HF was NT-proBNP. This biomarker can be used to rule out this entity thanks to its high negative predictive value.^{11,12} Since NT-proBNP is also increased in patients with AF, it can be difficult to differentiate between non-reduced LVEF HF and AF patients. In our study the most accurate cut-off value to differentiate patients with and without HF was 663.5 pg/ml (73% sensitivity, 58% specificity). These results suggest that, in AF patients, higher levels of NT-proBNP need to be considered in order to diagnose the presence of coexistent HF. The proposed mechanisms explaining this higher cut off value may be the increased frequency of atrial myocyte contraction and some degree of local atrial inflammation.¹³

NT-proBNP is a mechanical stress biomarker. Therefore, it is expected that patients with non-reduced LVEF HF, with higher filling intracavitary pressures, may exhibit increased levels of this biomarker. The fact that significant differences were found exclusively in that biomarker indicates that mechanical stress may be the main mechanism implicated in the development of HF in AF patients. In this regard, a close clinical follow up might be recommended for AF patients presenting with higher levels of NT-proBNP in order to delay the development of HF. Quantification of this biomarker can be part of the inclusion criteria in future clinical studies aimed to analyze new therapeutic strategies in high-risk AF patients. Moreover, eventual preclinical research will ideally find therapeutic targets, in myocardial stress conditions, aimed to prevent HF in this subpopulation.

Recent studies regarding other biomarkers, like galectin-3 and ST2, show correlation between biomarker levels and worsened prognosis in these patients.^{14–16} We did not find, however, significant differences between groups regarding such biomarkers. The fact that we excluded patients harboring structural cardiac conditions may explain this finding.

Table 2
Differences between patients with HFmrEF and HFpEF.

Variable	HFmrEF (N = 16)	HFpEF (N = 71)	P
Age (years)	64 ± 9	64 ± 9	NS
Men	13 (81.25%)	45 (63.38%)	NS
Hypertension	9 (56.25%)	43 (60.56%)	NS
Diabetes	4 (25.00%)	9 (12.67%)	NS
COPD	2 (12.50%)	1 (1.40%)	0.02
Smoker	3 (18.75%)	13 (18.30%)	NS
CKD	0	2 (2.81%)	NS
Stroke	0	1 (1.40%)	NS
MI	2 (12.50%)	3 (4.22%)	NS
Obesity	11 (68.75%)	55 (77.46%)	NS
Creatinine (mg/dl)	1.05 ± 0.34	0.97 ± 0.21	NS
NT-proBNP (pg/ml)	1544.56 ± 2090.84	1215.64 ± 1168.71	NS
Urate (mg/dl)	8.33 ± 5.69	6.07 ± 1.43	0.06 (NS)
CRP (mg/L)	3.25 ± 3.49	3.95 ± 5.61	NS
Troponin T (ng/L)	16.93 ± 12.43	10.51 ± 6.59	0.01
Fibrinogen (mg/dl)	348.12 ± 107.62	333.28 ± 74.74	NS
Galectin-3 (ng/ml)	17.88 ± 5.87	18.22 ± 8.60	NS
ST2 (ng/ml)	41.93 ± 20.99	34.27 ± 16.36	NS

MI: myocardial infarction; CRP: C reactive protein. CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. NS: no significant.

We did not find significant differences between patients with HFmrEF and HFpEF regarding clinical variables, likely attributable to the evenly distributed comorbidities among groups. Patients with HFmrEF showed higher values of hsTnT than those with HFpEF and the best cut-off value to distinguish between them was 10.5 ng/L (75% sensitivity, and 66% specificity). A high level of hsTnT is a known negative prognostic factor in patients with HF,^{17–19} which explains why patients with impaired LVEF and increased hsTnT usually follow a worse clinical course,²⁰ indicating that hsTnT acts as a myocardial injury biomarker.

HFmrEF is a recently proposed condition, whose precise definition is yet to be established. The diagnostic criteria of HFmrEF is based on clinical findings and biomarkers, according to the results of the very few studies focused on the matter. Future prospective studies are required to define the role of hsTnT in differentiating HFmrEF from HFpEF. The diagnostic utility of specific biomarkers will eventually confirm HFmrEF as a distinct condition with specific pathophysiologic features.

Previous studies have found similar results to ours. In the NEAT-HFpEF study, that evaluated the response of patients with HFpEF to isosorbide mononitrate, patients who presented with HFpEF in addition to AF or atrial flutter, showed higher levels of NT-proBNP than those in sinus rhythm.²¹

The BIostat-CHF²² study included 2516 patients, from 69 centers in 11 European countries, that received suboptimal treatment for HF in which biomarkers, genome and proteome were assessed. The main objective was to characterize the biological pathways involved in the response to the medical therapy recommended for HF, in order to establish a predictive model of response to treatment. In a retrospective study of the BIostat-CHF cohort,²³ 92 cardiovascular risk biomarkers were evaluated, including NT-proBNP, galectin-3 and ST2, in patients with reduced LVEF and HFpEF. In the group of HF with reduced LVEF, 84% of the biomarkers were found higher in patients with AF compared to those in sinus rhythm, especially NT-proBNP and ST2. Contrarily, in the HFpEF group, patients in sinus rhythm showed higher levels of biomarkers than those in AF, yet without reaching statistical significance. The authors hypothesize that AF could act as a bystander because of the high prevalence of comorbidities in the group of HFpEF. Moreover, they warn about a possible wrong classification of patients as HFpEF, merely based on the increased NT-proBNP levels, that could be attributed to AF itself, even in the absence of HF. AF was associated with a significantly higher risk of mortality in both groups.

In such previous studies, the behavior of AF in patients with HF and reduced LVEF and HFpEF was analyzed. However, our study is the first in assessing differences between HFmrEF and HFpEF regarding specific biomarkers. Additionally, it is the first time in which up to 7 biomarkers related with different pathophysiologic aspects of HF are evaluated in this field. The biomarkers analyzed covered the entire pathophysiologic spectrum of HF. Apart from including mechanical stress and myocardial injury biomarkers, like NT-proBNP and hsTnT, we also evaluated inflammation biomarkers like C reactive protein, fibrinogen and ST2, fibrosis and remodeling biomarkers like galectin-3, and oxidative stress like urate. The different biomarker profile of each clinical phenotype may help in the management of these patients and moves towards a more individualized Medicine.

This study has some limitations. The clinical impact of the biomarkers' levels in terms of mortality or hospitalization was not evaluated. We considered diastolic dysfunction based on E/e', left atrial dilatation (likely influenced by the presence of AF itself) and inter-ventricular septum features, however not taking into account the mass of the left ventricle. Finally, we only included patients with persistent symptomatic AF so these results may not be extrapolated to lower risk populations.

Conclusions

NT-proBNP showed the best diagnostic performance for detecting the presence of non-reduced LVEF HF in patients with symptomatic AF. This may reflect that intracavitary pressure elevation could be the main etiologic factor of this condition. The most accurate cut-off values seem to be higher than those reported in previous clinical practice guidelines. Patients with AF and HFmrEF or HFpEF exhibit similar clinical and biomarker profiles. The myocardial damage biomarker hsTnT was the most accurate in distinguishing between the two HF groups.

Declaration of Competing Interest

None.

References

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:259–269.
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European society of cardiology heart failure long term registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613–625.
- Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5:565–574.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immuno-reactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:287–296.
- Hijazi Z, Oldgren J, Wallentin L, Andersson U, Connolly SJ, Yusuf S, et al. Response to letter regarding article, "Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2013;127:e278–e279.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:e1–e88.
- Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turlicu MD, et al. Natriuretic peptides in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: from molecular evidences to clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2019;20.
- Díez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:115–117.
- Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez C, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:537–541.
- Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350:h910.
- Mollmann H, Weber M, Elsasser A, Nef H, Dill T, Rixe J, et al. NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. *Circ J*. 2008;72:921–925.
- Coburn E, Frishman W. Comprehensive review of the prognostic value of galectin-3 in heart failure. *Cardiol Rev*. 2014;22:171–175.
- Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martínez MT, del Carmen Asensio-Lopez M, Sanchez-Mas J. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:29–35.
- Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115:648–69B.
- Kociol RD, Pang PS, Gheorghiu M, Fouarou GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1071–1078.
- Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, et al. High-Sensitivity Troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the ARIC study. *Circulation*. 2019;139:2642–2653.
- Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1242–1249.
- Fabijanovic D, Milicic D, Cikes M. Left ventricular size and ejection fraction: are they still relevant. *J Heart Fail Clin*. 2019;15:147–158.

ARTICLE IN PRESS

A. Merino-Merino et al. / Heart & Lung 00 (2020) 1–5

5

21. Patel RB, Vaduganathan M, Felker GM, Butler J, Redfield MM, Shah SJ. Physical activity, quality of life, and biomarkers in atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction (from the NEAT-HFpEF trial). *Am J Cardiol.* 2019;123:1660–1666.
22. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, et al. A systems biology study to tailored treatment in chronic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIostat-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:716–726.
23. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, et al. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39:3867–3875.



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajemThe
American Journal of
Emergency Medicine

When should we measure biomarkers in patients with atrial fibrillation to predict recurrences?

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia and electrical cardioversion (ECV) is a common process to revert to sinus rhythm in the Emergency Department but it has a high recurrence rate (71–84%) [1]. AF recurrences are probably related with anatomical and electrophysiological phenomena involving atrial myocardium. NT-proBNP, galectin-3, ST2, urate, C reactive protein, high sensitivity troponin T and fibrinogen are Biomarkers (BM) that have been implicated in these processes in other cardiac diseases. The aim of our study was to assess the possible influence of the moment of BM measurement in its relation with AF recurrences after an ECV.

We designed an observational prospective cohort study by consecutively including all the stable patients with symptomatic persistent non-valvular AF who underwent ECV in our hospital between 17th April 2015 and 14th July 2017. We followed-up them during 6 months for detecting AF recurrences. Prior to starting the inclusion, all patients signed the informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of our center (CEIC-1407).

We excluded patients with significant structural cardiac abnormalities or clinical instability and asymptomatic patients. We estimated to include 100 patients to find statistically significant differences for a minimum relative risk (RR) of 2, assuming an incidence of recurrences of 70%.

To assess the AF recurrences, we performed an ECG-Holter 3 months after ECV and an ECG at 6th month. We considered a recurrence as any AF documentation in ECG or ECG-Holter after the ECV. A peripheral blood sample was obtained at baseline and at the end of follow-up to analyse the relationship between the two determinations of BM and the recurrence of AF.

The method used for analyse the possible relationship of AF recurrences with basal BM was Kaplan-Meier test and with the second determination of BM was T-Student test. ROC test was used to detect the best cut-off point of BM and the multivariate test performed was logistic regression.

We included 115 patients and detected recurrences in 71 patients (61.73%). We did not find any statistically significant difference in the clinical characteristics at baseline between patients who presented recurrences and those who maintained sinus rhythm. All the BM at baseline were higher in patients who presented recurrences than those who remained in sinus rhythm but we did not find any significant difference. Only NT-proBNP and ST2 measured at 6th month were significantly related to recurrences (Table 1).

NT-proBNP showed an area under the ROC curve of 0.774 and ST2 0.612 (Fig. 1). The best cut-off point for NT-proBNP was 300 pg/ml (sensitivity (S) 72%, specificity (Sp) 72%) and for ST2 30.73 ng/ml (S 66% and Sp 58%). We performed a multivariate analysis with the two BM that were significantly related with recurrences. Both of them were

independently related to recurrences, but the risk associated to NT-proBNP seemed to be higher (RR: 6.38; CI 95% 2.63–15.49, $P < 0.001$ for NT-proBNP and RR: 3.00; CI 95% 1.23–7.31, $P = 0.015$ for ST2).

As main finding, we detected two biomarkers, NT-proBNP and ST2, which were only related with AF recurrences when they were measured at the end of the follow-up but not at baseline. The best cut-off point for NT-proBNP was 300 pg/ml and for ST2 30.73 ng/ml. These cut-off points are higher than those recommended for diagnosis of other cardiac diseases [2].

NT-proBNP is majority secreted in the atria secondary to an increase in their distension and ST2 is presumed to be secreted by myocardial cells due to cardiac overload [3]. Both have been previously related with the recurrence of AF in other clinical scenarios [4,5] but for our knowledge this is the first research to study a broad range of BM in patients AF undergoing ECV.

The fact that NT-proBNP and ST2 were related with the recurrence of AF in the follow-up could implicate that those patients with persistent high values of these BM have active processes of atrial stretch, remodeling and fibrosis. Probably these mechanisms are the most

Table 1
Clinical features, BM at baseline and at follow up differences between patients who had a recurrence and maintained sinus rhythm.

Variable	Recurrence (N = 71)	No recurrence (N = 44)	P
Variable (baseline)			
Age (years old)	64, SD: 7	60, SD: 10	NS
Male	48 (67.60%)	34 (77.27%)	NS
Hypertension	41 (57.74%)	24 (54.54%)	NS
Diabetes	11 (15.49%)	4 (9.09%)	NS
OSAHS	4 (5.63%)	6 (13.63%)	NS
Obesity	49 (69.01%)	32 (72.72%)	NS
Antiarrhythmic treatment	41 (57.74%)	27 (61.36%)	NS
AF duration (days)	120, IQR (55.50–641.50)	130, IQR (44.00–1051.25)	NS
NT proBNP (pg/ml)	1154.78, SD: 960.28	884.17, SD: 524.73	NS
ST2 (ng/ml)	36.72, SD: 16.66	33.35, SD: 14.50	NS
Gal3 (ng/ml)	17.36, SD: 5.47	16.08, SD: 3.68	NS
Urate (mg/ml)	6.16, SD: 1.46	6.02, SD: 1.44	NS
Fibrinogen (mg/ml)	332.28, SD: 76.24	324.75, SD: 75.92	NS
hsTnT (ng/ml)	10.38, SD: 5.88	10.11, SD: 6.66	NS
CRP (mg/ml)	3.95, SD: 4.87	3.31, SD: 5.01	NS
Variable (follow-up)			
NT proBNP (pg/ml)	861.16, SD: 1155.01	263.09, SD: 258.91	<0.001
ST2 (ng/ml)	38.66, SD: 21.56	31.92, SD: 16.13	0.03
Gal3 (ng/ml)	15.71, SD: 5.33	13.99, SD: 2.79	NS
Urate (mg/ml)	6.61, SD: 5.16	7.18, SD: 7.34	NS
Fibrinogen (mg/ml)	344.10, SD: 78.27	352.45, SD: 87.86	NS
hsTnT (ng/ml)	11.91, SD: 8.12	10.57, SD: 6.97	NS
CRP (mg/ml)	5.67, SD: 10.23	3.95, SD: 8.65	NS

AF: atrial fibrillation; CRP: C reactive protein; Gal3: galectin-3; hsTnT: high sensitivity troponin T; IQR: interquartile range; OSAHS: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; SD: standard deviation. NS: non significant.

ARTICLE IN PRESS

2

When should we measure biomarkers in patients with atrial fibrillation to predict recurrences?

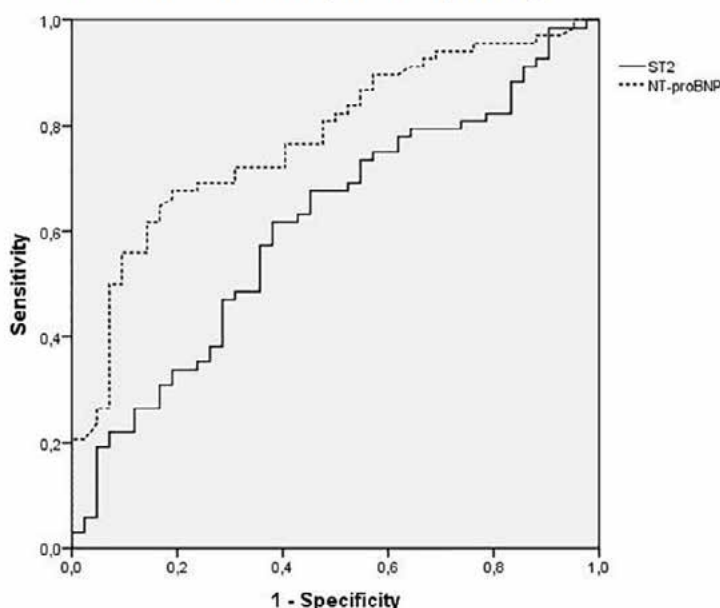


Fig. 1. BM 6 months after ECV. ROC curve.

important for AF maintaining. Furthermore, it seems that the new onset of AF could reactivate inflammation and fibrosis in the acute phase and over the time this mechanism might go down. In this sense, we did not find any relation with BM at baseline but we did with BM during follow up.

these high cut-off values might be useful to predict which patients have more risk of presenting a recurrence of AF. Probably, this group of patients needs a close surveillance and a more aggressive rhythm control to maintain the sinus rhythm. From other point of view, these two BM can be quickly determined in the Emergency Department so they might be routinely measured before an ECV in stable patients with persistent AF.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgement of grant support

To carry out this study we have received funding by the Regional Health Authority of Castilla y León [grant number GRS 1114/A/15].

Ana Merino-Merino, MD
Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain

Ruth Saez-Maleta, PharmD
Clinical Analyses Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain

Ricardo Salgado-Aranda, MD, PhD
Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain

Daniel AlKassam-Martinez, PharmD, PhD
Clinical Analyses Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain
Laboratory of Medicine, Central Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

Virginia Pascual-Tejerina, MD
Javier Martín-González, MD
Javier García-Fernández, MD, PhD
Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain

Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain
Universidad Isabel I, Burgos, Spain

*Corresponding author at: Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Avda. Islas Baleares, 3, 09006 Burgos, Spain.
E-mail address: jangel.perezrivera@secardiologia.es.

7 April 2020
Available online xxx

<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.051>

References

- [1] Schilling RJ. Cardioversion of atrial fibrillation: the use of antiarrhythmic drugs. *Heart*. 2010;96(5):333–8. doi:10.1136/hrt.2008.155812.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACC/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
- [3] Dattagupta A, Immaneni S. ST2: current status. *Indian Heart J*. 2018;70(Suppl. 1):S96–S101. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.001.
- [4] Okar S, Kaypaklı O, Sahin DY, Koc M. Fibrosis marker soluble ST2 predicts atrial fibrillation recurrence after cryoballoon catheter ablation of nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation. *Kor Circ J*. 2018;48(10):920–9. doi:10.4070/kcj.2018.0047.
- [5] Xu X, Tang Y. Relationship between brain natriuretic peptide and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: an updated meta-analysis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(6):530–5. doi:10.1590/1678-9741-2017-0008.

¹ This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Please cite this article as: A. Merino-Merino, R. Saez-Maleta, R. Salgado-Aranda, et al., American Journal of Emergency Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.051>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Castilla and León Health Council de ClinicalKey.es por Elsevier en noviembre 30, 2020.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



sST2 and Galectin-3 genotyping in patients with persistent atrial fibrillation

Ruth Saez-Maleta¹ · Ana Merino-Merino² · Simon Gundin-Menendez¹ · Ricardo Salgado-Aranda² · Daniel Alkassam-Martinez^{1,3} · Virginia Pascual-Tejerina² · Javier Martín-Gonzalez² · Javier García-Fernández² · Jose-Angel Perez-Rivera^{2,4}

Received: 26 August 2020 / Accepted: 11 January 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. part of Springer Nature 2021

Abstract

Genotyping of ST2 and galectin-3 in atrial fibrillation (AF) is not well analyzed. The aim of our study was to analyze the possible relationship between levels of sST2 and galectin-3 and three polymorphisms in patients with AF. We included 125 patients with persistent AF undergoing electric cardioversion. We analyzed sST2 and galectin-3 levels and three polymorphisms in peripheral blood samples. Rs2274273 was significantly related with levels of galectin-3. Rs1558648 was associated with levels of sST2 but rs13019803 were not. None of the polymorphisms were connected to the variation of biomarkers levels during the follow up. We found a relationship between rs2274273 and galectin-3 levels and rs1558648 and sST2 levels in patients with AF.

Keywords Biomarkers · Atrial fibrillation · sST2 · Galectin 3 · Polymorphisms

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia and electrical cardioversion (ECV) is a common process to revert to sinus rhythm but it has high recurrence rate (71–84%) [1].

Patients with AF present anatomical and electrophysiological changes in the atria due to different phenomena implicated in the development and maintenance of the arrhythmia. Some of these phenomena are stretch, remodeling, inflammation, oxidative stress and fibrosis. The

suppression of tumorigenicity 2 factor (ST2) and galectin 3 (Gal-3) are some of the biomarkers involved.

Galectin-3 (Gal-3) is a member of the lectins family, a group of proteins that links with beta-galactoside carbohydrates [2]. They are produced by macrophages and play an important role in immune and inflammatory responses. Gal-3 is useful for the diagnosis of acute heart failure (HF) and it is considered a predictor of mortality in this disease [3].

Gal-3 has been related with maintaining of AF and its levels are higher in patients with permanent AF [4, 5] and more fibrotic atria [6]. In addition, Gal-3 is incremented in the patients that had AF recurrences after pulmonary veins ablation [7].

The ST2 exists in both insoluble membrane-bound and soluble forms (sST2) and is a member of the IL-1 receptor family. It is known that ST2 reduces the myocardial fibrosis through the interaction with the inflammatory mediator IL-33 [8]. This effect is reversed by the binding of sST2 to IL-33 [9]. The sST2 is also a good biomarker for diagnosis and predict mortality in HF [10].

Although the relation of sST2 and AF is not well established, this biomarker is higher in patients with persistent AF than in those with paroxysmal AF [11] probably because a more extensive atrial fibrosis in the first group. Interestingly,

This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

✉ Jose-Angel Perez-Rivera
jangel.perezrivera@secardiologia.es

¹ Clinical Analyses Department, University Hospital of Burgos, Burgos, Spain

² Cardiology Department, University Hospital of Burgos, Avda. Islas Baleares, 3. 09006, Burgos, Spain

³ Laboratory of Medicine, Central Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

⁴ Universidad Isabel I, Burgos, Spain

sST2 seems to be a useful marker for detection of patients with high-grade fibrosis who will get less benefit from cryoablation [12].

Genotyping of sST2 and Gal-3 is not well analyzed. Nevertheless, the available research focuses on few polymorphisms (SNPs). Rs2274273 is an intergenic variant located between LGALS3 and DLGAP5 genes in chromosome 14 in the region 14q22.3 and it has been related with Gal-3 levels [13]. Rs1558648 and rs13019803 are two SNPs related with sST2 levels [14]. Rs1558648 is a variant located in chromosome 2 in the region 2q12.1 in the gene IL1RL2 and rs13019803 is in the same region in gene IL1R1.

The aim of our pre-clinical study was to analyze the possible relationship between levels of sST2 and Gal-3 and three polymorphisms in patients with AF.

Methods

We designed an observation cross sectional study by consecutively including all the patients with symptomatic persistent AF who were submitted to ECV in our hospital between 17th April 2015 and 14th July 2017. We excluded patients with significant structural cardiac abnormalities (moderate or severe valvular heart diseases, left ventricular ejection fraction less than 40% in their medical record, hypertrophic cardiomyopathy, infiltrative cardiomyopathy, etc.). Clinical characteristics were extracted from medical records.

We performed a clinical follow-up during 6 months. AF recurrences were detected by repeated ECGs. Adverse clinical events (death from any cause or stroke) were collected from medical records only with descriptive intention.

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Clinical Research Ethics Committee of our center (reference CEIC-1407). Prior to starting the inclusion, all patients signed the informed consent.

Two blood samples of each patient were taken, one before ECV and the second one at the end of follow up. Biomarkers were determined in both samples. Gal-3 was measured by chemiluminescent microparticle immunoassay in Architect*i*1000SR (Abbott®) and Aspect-PLUS®ST2 Rapid Test (Critical Diagnostics®) was used to assess sST2 values.

Genomic DNA was extracted from the basal venous blood sample using the Magna Pure Compact Nucleic Acid Isolation kit I (Roche Diagnostics, Germany®) according to the manufacturer's recommendations. The samples were stored in a freezer at -50°C .

Genotyping of SNPs was performed by real-time polymerase chain reaction on a LightCycler 2.0 platform (Roche Diagnostics, Germany®), using LightSNiP reagents, coupled primer and probe (TIB MOLBIOL, Germany®) and

FastStar DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Germany®). For this assay, each capillary contained 2.5 μl of DNA sample or control and 7.5 μl of master mix.

The reaction consisted of a first step of amplification by real-time PCR, including a denaturation of 10 min at 95°C , followed by 45 cycles with the following stages: 10 s at 95°C , 10 s at 60°C and 15 s at 72°C . The melting curve step was based on an initial temperature of 95°C 20 s, then 20 s at 40°C and finally, the temperature was increased up to 85°C in 0.2 $^{\circ}\text{C}/\text{s}$. At the end, the reaction was cooled to 40°C for 30 s and melting peaks were analyzed (Table 1).

SPSS Statistics for Windows software version 20.0 (IBM, Chicago, Illinois®) was used to perform the statistical analysis. We used a dominant model by selecting the homo and heterozygous for the mutated allele of each SNP. The relationship between SNPs and biomarkers levels was analyzed by tStudent with normal variables and *U*-Mann-Whitney with no-normal ones. We divided the sample in two groups: patients who maintained or presented a reduction of biomarkers levels during follow-up and those who increased levels. To assess the relationship between SNPs and biomarkers variation during follow-up, Chi-square test was used. In case of significant association, strength of association was calculated with odds ratio and 95% confidence intervals (CI). A *p* value <0.05 was regarded as significant.

Results

We included 125 patients. There were 87 males (69.6%) and the mean age was 63 ± 10 years old. Hypertension was present in 70 (56%) patients and diabetes in 18 (14.4%). There were 22 (17.6%) smokers and 85 (68%) obese (defined as body mass index >25). Only 3 (2.4%) patients had a previous stroke. ECV was effective in 113 (90.4%) patients. AF recurrence was detected in 74 (59.2%) patients. We did not have data from the follow-up of 5 (4%) patients. Only 1 (0.8%) patient presented stroke during follow-up and 2 (1.6%) patients died.

Mean values of Gal-3 at baseline and at the end of follow-up were 16.20 ± 6.30 and 15.21 ± 4.52 ng/ml respectively.

Table 1 Melting peaks analysis

SNPs	T [°] Melting ($^{\circ}\text{C}$)	Channel
rs2274273		
Allele [C]/Allele [T]	6192/5357	530
rs13019803		
Allele [C]/Allele [T]	6238/6668	530
rs1558648		
Allele [A]/Allele [C]	5819/6290	530

SNPs polymorphisms

Mean values of sST2 at baseline and at the end of follow-up were 34.83 ± 20.73 and 33.65 ± 19.88 ng/ml respectively.

We describe the distribution of the genotypes of the three SNPs in our sample in Table 2. Genotyping of rs2274273 was not performed in two patients due to insufficient blood samples. The prevalence of the mutated alleles in rs1558648 and rs13019803 in homo and heterozygosity was lower than the prevalence of the homozygous genotype for the non-mutated allele. Nevertheless, we detected more patients carrying the mutated allele of rs2274273 than homozygotes for the non-mutated allele.

C allele of rs1558648 was significantly associated with lower sST2 levels at baseline (32.05 ± 19.80 vs 42.24 ± 29.68 ng/ml; $p < 0.05$) and showed a trend with

Table 2 Distribution of genotypes in the sample

Genotypes	N (%)
<i>rs13019803</i>	
CC	96 (76.8%)
CT	29 (23.2%)
TT	0
<i>rs1558648</i>	
AA	85 (68%)
AC	35 (28%)
CC	5 (4%)
CC + AC	40 (32%)
<i>rs2274273</i>	
CC	54 (43.2%)
CT	50 (40%)
TT	19 (15.2%)
CC + CT	69 (55.2%)

Genotyping of rs2274273 was not performed in 2 patients

lower levels at the end of the follow-up (35.41 ± 20.19 vs. 40.39 ± 27.28 ng/ml; $p = 0.18$) (Fig. 1). T allele of rs13019803 was not related with sST2 levels at baseline (32.04 ± 15.13 vs. 41.07 ± 29.72 ng/ml; $p = 0.12$) or follow-up (40.78 ± 31.23 vs. 38.17 ± 23.25 ng/ml; $p = 0.63$) (Fig. 2). T allele of rs2274273 was related with lower Gal-3 levels at baseline (16.19 ± 8.11 vs. 19.77 ± 5.89 ng/ml; $p < 0.001$) and at the end of follow-up (13.48 ± 3.58 vs. 17.68 ± 4.61 ng/ml; $p < 0.001$) (Fig. 3).

Levels of sST2 were higher at the end of the follow-up than at the beginning in 58 (48.3%) patients. Of them, 15 (25.9%) patients presented T allele of rs13019803 and 21 (36.2%) patients presented C allele of rs1558648. There were not any significant difference between the presence of mutated alleles and the increase of sST2 levels during follow-up.

Levels of Gal-3 increased in 28 (24.1%) patients during follow-up. Of them, 16 (57.1%) patients presented C allele of rs4652 and 15 (53.6%) presented T allele of rs2274273. There were not any significant difference between the mutated allele prevalence and the increase of Gal-3 levels during follow-up.

Discussion

In our sample of patients with persistent AF, lower levels of Gal-3 were detected in carriers of the mutated allele of rs2274273 at baseline and at the end of the follow-up. Levels of sST2 were significantly lower at baseline in carriers of C allele of rs1558648. For our knowledge, this is the first study analyzing these SNPs and the levels of biomarkers in a sample of patients with AF.

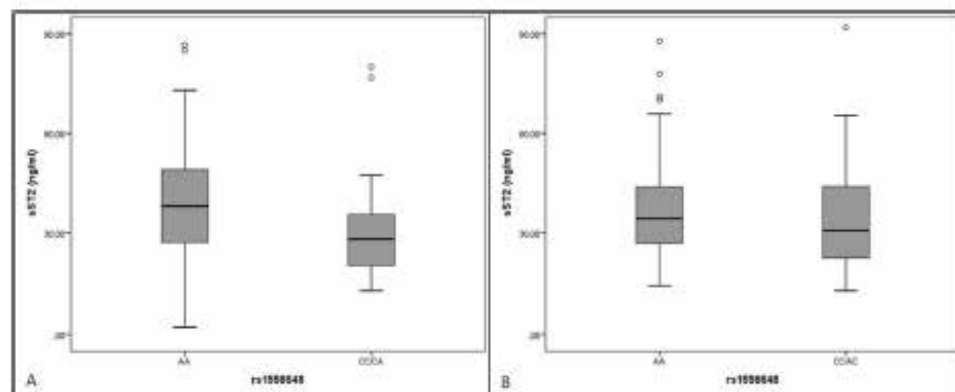


Fig. 1 a Differences in sST2 levels at baseline between carriers of the mutated allele of rs1558648 (CC/AC) and homozygotes for the non-mutated allele (AA); $p < 0.05$. b Differences in sST2 levels at the end

of the follow-up between carriers of the mutated allele of rs1558648 (CC/AC) and homozygotes for the non-mutated allele (AA); $p = 0.18$

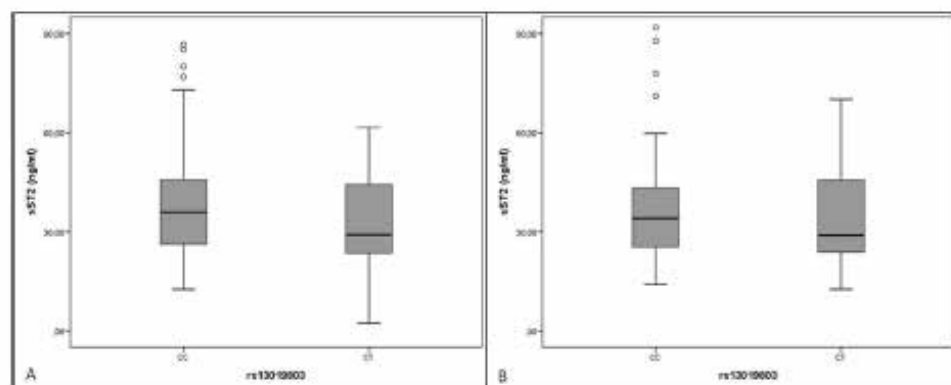


Fig. 2 a Differences in sST2 levels at baseline between carriers of the mutated allele of rs13019803 (CT) and homozygotes for the non-mutated allele (CC); $p=0.12$. **b** Differences in sST2 levels at the end

of the follow-up between carriers of the mutated allele of rs13019803 (CT) and homozygotes for the non-mutated allele (CC); $p=0.63$

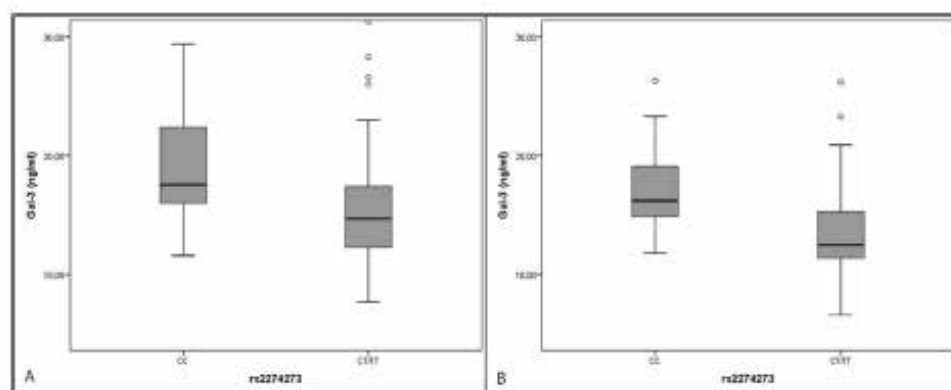


Fig. 3 a Differences in Gal-3 levels at baseline between carriers of the mutated allele of rs2274273 (CT/TT) and homozygotes for the non-mutated allele (CC); $p<0.001$. **b** Differences in Gal-3 levels

at the end of the follow-up between carriers of the mutated allele of 2,274,273 (CT/TT) and homozygotes for the non-mutated allele (CC); $p<0.001$

The lectin galactoside-binding soluble 3 gene (LGALS3) is located on chromosome 14 (14q22.3) and is responsible for encoding Gal-3 protein [15]. Its gene expression is affected by several single nucleotide SNPs rs2274273 that implies a change from C to T somewhere downstream. T allele has been related to a decrease in Gal-3 circulating levels [13]. Furthermore, this SNP is in full linkage disequilibrium with others like rs4652 or rs4644 [13] and all of them have been connected with cardiovascular disorders like left ventricular remodeling after myocardial infarction [16] and with carotid atherosclerosis [17].

IL1RL1 gene encodes for sST2 and is located in chromosome 2q12 [18]. The rs13019803 is located in the intronic region of IL1R1 on chromosome 2 and rs1558648 is in the same region and chromosome but in the IL1RL2 gene. A

change of C to T in rs13019803 and A to C in 1,558,648 are related to the sST2 secretion [14]. These SNPs have been associated with a number of immune and inflammatory conditions, including celiac disease [19] and type 1 diabetes mellitus [20].

In our sample of patients with AF, we replicated the previous finding by detecting lower levels of biomarkers in the carriers of the mutated alleles of the three SNPs. Gal-3 and sST2 are related with maintaining and recurrences of AF [4, 21]. The possible identification of a group of AF patients with a genetic predisposition to present lower levels of biomarkers might facilitate the individualization of diagnostic or therapeutic strategies. More prospective studies are needed in order to establish a possible better prognosis in this group of patients. From other point of view, we

certified for the first time the strength of the association of these SNPs and the levels of biomarkers because it persists even in a population of patients, not only in healthy subjects.

Our research presents some limitations. This is a pre-clinical study so we did not perform any analysis with clinical variables during follow-up. We did not find any relationship between the SNPs studied and the variation of the levels of the biomarkers during the follow-up, probably due to the low number of patients included. This small sample is the reason why we did not perform any comparison among subgroups like patients with and without associated comorbidities. We only included patients with persistent AF, without any control group, so these results might be not extrapolated to other patients with other types of AF. Finally, we only analyzed two SNPs and there might be other genetic variations not studied involved in our findings.

Conclusion

In our sample of patients with persistent AF, lower levels of Gal-3 were detected in carriers of the mutated allele of rs2274273 at baseline and at the end of the follow-up. Levels of sST2 were significantly lower at baseline in carriers of C allele of rs1558648.

Acknowledgements This work was supported by the GRS1114/A/15 Grant to Dr. Perez-Rivera.

Author contributions SM and GM developed genotyping and wrote methods section. MM and PT included the patients, collected the samples and completed the spreadsheet with the follow-up data. SA and MG performed electrical cardioversion. AM set up the laboratory techniques and reviewed the manuscript. GF followed-up the patients and reviewed the manuscript. PR coordinated the research and wrote the rest of the manuscript. All the co-authors approved this version of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of our center (Reference Number, CEIC-1407).

Informed consent Prior to starting the inclusion, all patients signed the informed consent.

References

- Schilling RJ (2010) Cardioversion of atrial fibrillation: the use of antiarrhythmic drugs. *Heart* 96(5):333–338. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.155812>
- Gaggin HK, Januzzi JL Jr (1832) (2013) Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta* 12:2442–2450. <https://doi.org/10.1016/j.bbads.2012.12.014>
- van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martínez A, Crijs HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM (2006) Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 48(6):1217–1224. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.061>
- Fashanu OE, Norby FL, Aguilar D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Chen LY, Soliman EZ, Alonso A, Folsom AR (2017) Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 192:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.001>
- Va A, Zastavskaya EL, Soboleva AV, Baranova EI, Listopad OV, Nifontov SE, Nraday AO, Shlyakhto EV (2016) Galectin-3 in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Kardiologiya* 56(6):41–45. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22>
- Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Canpinar H, Canpolat U, Evranos B, Yorgun H, Sahiner ML, Kaya EB, Hazirolan T, Tokgozlu L, Oto MA, Ozer N, Guc D, Aytemir K (2015) The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol* 26(6):635–640. <https://doi.org/10.1111/jce.12637>
- Wu XY, Li SN, Wen SN, Nie JG, Deng WN, Bai R, Liu N, Tang RB, Zhang T, Du X, Dong JZ, Ma CS (2015) Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Europace* 17(10):1541–1547. <https://doi.org/10.1093/europace/euv045>
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT (2007) IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 117(6):1538–1549. <https://doi.org/10.1172/JCI30634>
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg B, Januzzi JL Jr, Kiernan MS, Liu PP, Wang TJ, Yancy CW, Zile MR (2017) Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 135(22):e1054–e1091. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490>
- Shah RV, Januzzi JL Jr (2010) ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 7(1):9–14. <https://doi.org/10.1007/s11897-010-0005-9>
- Ma X, Yuan H, Luan HX, Shi YL, Zeng XL, Wang Y (2018) Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation. *Clin Chim Acta* 480:138–142. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.02.005>
- Okar S, Kaypakli O, Sahin DY, Koc M (2018) Fibrosis marker soluble ST2 predicts atrial fibrillation recurrence after cryoballoon catheter ablation of nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation. *Korean Circ J* 48(10):920–929. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0047>
- de Boer RA, Verweij N, van Veldhuisen DJ, Westra HJ, Bakker SJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Franke L, Maki-Leach I, van der Harst P (2012) A genome-wide association study of circulating galectin-3. *PLoS One* 7(10):e47385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047385>
- Ho JE, Chen WY, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Cheng S, Ghorbani A, Coglianese E, Emilsson V, Johnson AD, Walter S, Franceschini N, O'Donnell CJ, Dehghan A, Lu C, Levy D, Newton-Cheh C, Lin H, Felix JF, Schreiter ER, Vasan RS, Januzzi JL, Lee RT, Wang TJ (2013) Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest* 123(10):4208–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI67119>

15. Kadrotske MM, Openo KP, Wang JL (1998) The human LGALS3 (galectin-3) gene: determination of the gene structure and functional characterization of the promoter. *Arch Biochem Biophys* 349(1):7–20. <https://doi.org/10.1006/abbi.1997.0447>
16. Djordjevic A, Dekleva M, Zivkovic M, Stankovic A, Markovic Nikolic N, Atavantic D, Djuric T (2018) Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Mol Biol Rep* 45(6):2227–2236. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4384-4>
17. Djordjevic A, Zivkovic M, Stankovic A, Zavotic I, Koncar I, Davidovic L, Atavantic D, Djuric T (2016) Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study. *J Clin Lab Anal* 30(6):1150–1157. <https://doi.org/10.1002/jcla.21996>
18. Dale M, Nicklin MJ (1999) Interleukin-1 receptor cluster: gene organization of IL1R2, IL1R1, IL1RL2 (IL-1Rrp2), IL1RL1 (T1/ST2), and IL18R1 (IL-1Rrp) on human chromosome 2q. *Genomics* 57(1):177–179. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.5767>
19. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, Romanos J, Dinesen LC, Ryan AW, Panesar D, Gwilliam R, Takeuchi F, McLaren WM, Holmes GK, Howdle PD, Walters JR, Sanders DS, Playford RJ, Trynka G, Mulder CJ, Mearin ML, Verbeek WH, Trimble V, Stevens FM, O'Morain C, Kennedy NP, Kelleher D, Pennington DJ, Strachan DP, McArdle WL, Mein CA, Wapenaar MC, Deloukas P, McGinnis R, McManus R, Wijmenga C, van Heel DA (2008) Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 40(4):395–402. <https://doi.org/10.1038/ng.102>
20. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, Howson JM, Stevens H, McManus R, Wijmenga C, Heap GA, Dubois PC, Clayton DG, Hunt KA, van Heel DA, Todd JA (2008) Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 359(26):2767–2777. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807917>
21. Merino-Merino A, Saez-Maleta R, Salgado-Aranda R, Aikasam-Martinez D, Pascual-Tejerina V, Martin-Gonzalez J, Garcia-Fernandez J, Perez-Rivera JA (2021) When should we measure biomarkers in patients with atrial fibrillation to predict recurrences? *Am J Emerg Med* 39:248–249. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.051>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ANEXO 2



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Título del Proyecto: Aplicación de la determinación galectina -3 y st2 en el estudio de pacientes con fibrilación auricular sometidos a cardioversión eléctrica.

Investigador Principal: Dr. JA. Pérez Rivera. Servicio: Cardiología

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende. Por favor pida explicación a uno de los integrantes del grupo de investigación para que lo asesore.

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea cuidadosamente este formulario de consentimiento y discuta cualquier inquietud que usted tenga con el investigador. Usted también podrá discutir su participación con los demás miembros de su familia o amigos antes de tomar la decisión.

La invitación a participar en la investigación no necesariamente implica que usted u otros miembros de su familia sufran de una enfermedad particular o tengan riesgo genético para esa enfermedad.

1. Usted ha sido invitado a participar en un proyecto de investigación bajo la supervisión del Dr. JA. Pérez Rivera en el Hospital Universitario de Burgos. El propósito de esta investigación es el estudio de la relación entre la galectina 3 y el ST2, unas proteínas de la sangre, y características clínicas y ecográficas en pacientes con fibrilación auricular persistente. Nuestra hipótesis es que estos marcadores están relacionados con el remodelado auricular y la recurrencia de esta arritmia tras una cardioversión eléctrica. De esta forma podrían diseñarse estrategias terapéuticas individualizadas para ellos.
2. Su participación incluye:
 - a) Una entrevista ya sea personalmente o por teléfono. La entrevista dura aproximadamente 10 Minutos y será realizada por médicos cardiólogos del Hospital Universitario de Burgos; la información suministrada en la entrevista es confidencial y podrá ser realizada periódicamente.
 - b) Se extraerán 40 ml de sangre de su brazo. De esta muestra se obtendrá el plasma necesario para este estudio. Además, una parte de ese plasma y el DNA de su sangre serán guardados para estudios futuros. Estos estudios futuros podrían involucrar a investigadores en otras instituciones no afiliadas al Hospital Universitario de Burgos.
Esta muestra es sólo para propósitos de investigación y los resultados no serán reportados ni a usted ni a su médico; su valor predictivo y diagnóstico se desconoce en el momento presente.



- c) Todas las muestras serán codificadas para su uso actual o futuro. Los resultados individuales serán anónimos y nunca serán mostrados (sin su consentimiento) a nadie fuera del proyecto de investigación.
3. Riesgo y efectos adversos que pueden estar asociados a la investigación:
- a) Las preguntas personales para conocer su estado de salud actual e historia clínica pueden ser tediosas y embarazosas. Usted puede discutir las con el entrevistador, y puede decidir no responder a determinadas preguntas o no continuar con su participación. Tanto las respuestas como la información que usted suministre son confidenciales.
 - b) Usted puede experimentar ligeras molestias en el sitio de la extracción de la sangre. Algunas personas experimentan mareos o sensación de debilidad general tras la extracción de la muestra.
 - c) Los resultados de la investigación son estrictamente confidenciales. No se entregará información de las evaluaciones clínicas realizadas durante la investigación a compañías de seguros ni otras personas o instituciones sin su previa autorización.
 - d) A su muestra se le asignará un código numérico. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su muestra conozca la identidad del paciente. Las personas fuera del proyecto de investigación nunca podrán relacionar los resultados de la investigación con los pacientes en el estudio.
- 4.- Beneficios para usted/sociedad: Usted no recibirá ningún beneficio médico o económico por la participación en este proyecto. Sin embargo, usted estará haciendo una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. Tenga en cuenta que en la mayoría de los casos el conocimiento científico avanza de forma lenta. El estudio de su muestra podrá resultar en nuevas pruebas clínicas o tratamientos y por lo tanto podrá ayudar a prevenir o a curar esta enfermedad en un futuro. Los investigadores del Hospital Universitario de Burgos lo consideran a usted como un importante colaborador en la batalla contra la enfermedad y le agradecerán su decisión de participar en este estudio.
5. La participación es voluntaria y usted puede rehusarse de participar o retirarse de la investigación en cualquier momento sin ninguna penalidad. Si una vez realizada la donación de su muestra usted desea retirarse del proyecto de investigación, este material será destruido a petición suya. Sin embargo una vez procesada su muestra, los resultados derivados de la investigación no podrán ser eliminados de aquellos trabajos científicos derivados de este estudio y que ya estén publicados.
- a. El Hospital Universitario de Burgos tomará medidas para proteger la confidencialidad de su registro médico y su identidad no será divulgada en ninguna publicación que resulte de este estudio. Para proteger sus derechos, la agencia que suministra los fondos para este proyecto podría en algún momento inspeccionar los registros suministrados por usted para este proyecto (no por nombres, sino utilizando solamente códigos



numéricos). Esto con el fin de asegurarse de que sus derechos han sido protegidos en este proyecto.

- b. Este proyecto de investigación no está destinado a proveer diagnóstico ni tratamiento de aquellos problemas médicos no mencionados explícitamente. Su participación en este proyecto de investigación no debe reemplazar las visitas de rutina a su médico de cabecera o de familia.
- c. Usted será informado de cualquier hallazgo derivado de su participación en la investigación, que pueda cambiar su decisión de continuar en este estudio. El investigador puede retirarlo de esta investigación, si entiende que existen circunstancias médicas que lo aconsejan
- d. Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede llamar a:
Dr. José Ángel Pérez Rivera .Teléfono 947281800. Ext. 35755.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Burgos.

PREGUNTAS RELATIVAS A OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACION

- ¿Podría algún miembro del grupo de investigación contactarlo e invitarlo a participar en futuros estudios de investigación?

----- Si ----- No

- ¿Podríamos compartir su muestra y sus datos (sólo con códigos numéricos) con investigadores que estén haciendo estudios en campos similares en el Hospital Universitario de Burgos y en otros centros de investigación? Los otros investigadores no recibirán su nombre ni ninguna otra forma de identificación.

----- Si ----- No

Los investigadores de Hospital Universitario de Burgos, quienes están realizando esta investigación, reconocen la importancia de su contribución a la ciencia. Este hospital hará esfuerzos para tratar de minimizar, controlar, y tratar las complicaciones que puedan resultar de la investigación. Si usted cree que ha desarrollado alguna complicación derivada de esta investigación, por favor comuníquese con el Investigador Principal, Dr. JA. Pérez Rivera.



He leído este formulario de aprobación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Entiendo que me darán copia de este documento. Consiento en participar en esta investigación

Nombre del participante:

Firma.....Fecha.....

Nombre del representante:

Motivo por el que firma:.....

Relación con el paciente:

Firma.....Fecha.....

Nombre del Investigador o médico designado.....

Firma.....Fecha.....