



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Influencia del Remodelado Intersticial en la Caída
en Fibrilación Auricular en Pacientes Sometidos a
Cirugía de Revascularización Coronaria o Recambio
Valvular Aórtico por Estenosis Aórtica

D. Álvaro Lahoz Tornos

2015



FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DEL REMODELADO INTERSTICIAL EN LA CAÍDA EN FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA O RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO POR ESTENOSIS AÓRTICA

Autor

D. Álvaro Lahoz Tornos

Directores

Dr. Prof. D. Arcadio García Alberola

Dr. D. Francisco Marín Ortuño

Dr. D. José María Arribas Leal

Murcia, 2015

A Lucio, Pilar, Josefa y Tomás

“Cuando el objetivo te parezca difícil,
no cambies de objetivo; busca un nuevo
camino para llegar a él”.

Confucio. Filósofo chino.

Agradecimientos

- A mis directores de tesis, por enseñarme a investigar, por guiarme y aconsejarme con su experiencia y rigor científico en el desarrollo de este proyecto.
- Al equipo de investigación de cardiología del HUVA, por sus ánimos durante todo este periodo.
- A mis padres, por darme siempre la libertad de elegir mi camino, porque sus únicas palabras fueron que estudiara.
- A mi mujer Josefa y a mi hijo Tomás, por su cariño y comprensión permanentes.
- A mis hermanos y hermana, por confiar en mí.
- A mi abuelo Casimiro, porque nunca olvidó las fechas de mis exámenes y hoy no podrá preguntarme cómo me ha ido.
- A enfermería de toda la sexta planta por ayudarme a llevar a cabo las extracciones sanguíneas a pesar de su sobrecarga de trabajo.
- A todo el equipo de quirófano por su valiosa ayuda en la obtención de las muestras auriculares.
- Al servicio de cirugía cardiovascular por su apoyo prestado para llevar a cabo este proyecto.
- Gracias de forma especial a todos los pacientes que mediante el gesto de su consentimiento nos permitieron investigar, porque como siempre les dije, los resultados pretenden mejorar la comprensión de sus enfermedades y la manera de ayudarles.

| | PÁGINA |
|--|-----------|
| ÍNDICE | 5 |
| ABREVIATURAS | 10 |
| RESUMEN | 12 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 14 |
| 1.1. Definición | 14 |
| 1.2. Epidemiología | 15 |
| 1.2.1. Predisposición genética | 15 |
| 1.2.2. Enfermedades cardiovasculares asociadas a la fibrilación auricular..... | 16 |
| 1.2.3. Episodios cardiovasculares relacionados con la fibrilación auricular | 18 |
| 1.3. Mecanismos de la fibrilación auricular | 19 |
| 1.3.1. Mecanismos electrofisiológicos | 19 |
| 1.3.2. Factores estructurales | 20 |
| 1.3.3. Biomarcadores y fibrilación auricular | 22 |
| 1.3.4. Fisiopatología y clínica asociada | 25 |
| 1.4. Diagnóstico | 27 |
| 1.5. Fibrilación auricular postoperatoria (FAP) | 28 |
| 1.5.1. Definición | 28 |
| 1.5.2. Bases fisiopatológicas..... | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 1.5.3. Variables clínicas asociadas a la FAP..... | 29 |
| 1.5.3.1. Factores preoperatorios | 31 |
| 1.5.3.2. Factores intraoperatorios | 32 |
| 1.5.3.3. Factores postoperatorios..... | 32 |
| 1.5.4. Medidas terapéuticas preventivas para la FAP..... | 33 |
| 1.5.5. Tratamiento | 36 |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 39 |
| 2.1. Hipótesis | 39 |
| 2.2. Objetivos | 41 |
| 3. MÉTODOS | 42 |
| 3.1. Diseño del estudio | 42 |
| 3.2. Ámbito | 42 |
| 3.3. Pacientes | 42 |
| 3.4. Recogida de datos | 46 |
| 3.5. Variables | 53 |
| 3.5.1. Fibrilación auricular sostenida | 53 |
| 3.5.2. Escalas de riesgo | 53 |
| 3.5.3. Hipertensión pulmonar | 53 |
| 3.5.4. Lesiones coronarias | 54 |
| 3.5.5. Revascularización coronaria | 54 |
| 3.5.6. IAM perioperatorio | 54 |
| 3.5.7. Reintervención quirúrgica | 55 |
| 3.5.8. Sangrado excesivo | 55 |

| | |
|---|-----------|
| 3.5.9. Historia clínica | 55 |
| 3.5.10. Monitorización en UCI | 56 |
| 3.5.11. Registro holter de 7 días | 56 |
| 3.5.12. Tiempo total de monitorización..... | 57 |
| 3.6. Procesamiento de los datos | 57 |
| 3.7. Análisis estadístico y gráfico de los datos | 57 |
| 4. RESULTADOS | 59 |
| 4.1. Resultados generales | 59 |
| 4.2. Características de los pacientes | 60 |
| 4.3. Escalas de riesgo | 63 |
| 4.4. Fármacos prescritos | 64 |
| 4.4.1. Antidiabéticos orales. Metformina | 64 |
| 4.4.2. Antiagregantes. Anticoagulantes | 64 |
| 4.4.3. Betabloqueantes | 65 |
| 4.4.4. Tratamiento antihipertensivo | 65 |
| 4.4.5. Tratamiento con estatinas | 66 |
| 4.4.6. Tratamiento con nitratos | 66 |
| 4.4.7. Tratamiento antiarrítmico | 67 |
| 4.5. Situación clínica | 67 |
| 4.5.1. Clasificación NYHA | 67 |
| 4.5.2. Clasificación ASA | 68 |
| 4.5.3. Cardiopatía isquémica | 68 |
| 4.6. Ecocardiografía | 70 |

| | |
|---|-----------|
| 4.7. Coronariografía | 71 |
| 4.7.1. Número de lesiones coronarias | 71 |
| 4.7.2. Lesión significativa de tronco coronario izquierdo | 71 |
| 4.8. Intervención quirúrgica | 72 |
| 4.8.1. Grado de revascularización | 72 |
| 4.8.2. Tipo de injerto para revascularización coronaria | 72 |
| 4.8.2.1. Injerto de arteria mamaria interna | 72 |
| 4.8.2.2. Injerto de arteria radial | 72 |
| 4.8.2.3. Injerto de vena safena | 72 |
| 4.8.3. Uso de balón de contrapulsación intraaórtico | 72 |
| 4.8.4. Uso de inotrópicos | 73 |
| 4.8.5. Uso de antiarrítmicos intraoperatorios | 73 |
| 4.8.6. Tipo de prótesis valvular | 74 |
| 4.8.7. Transfusión de concentrados de hematíes | 74 |
| 4.9. Evolución | 75 |
| 4.9.1. IAM perioperatorio | 75 |
| 4.9.2. Reintervención por sangrado | 75 |
| 4.9.3. Tiempo de monitorización electrocardiográfica | 75 |
| 4.9.4. Aparición de eventos | 76 |
| 4.9.4.1. Fibrilación auricular sostenida precoz | 76 |
| 4.9.4.2. Fibrilación auricular sostenida global | 76 |
| 4.9.4.3. Fibrilación auricular clínica..... | 77 |
| 4.9.4.4. ACV..... | 78 |

| | |
|---|------------|
| 4.9.5. Tratamiento de la fibrilación auricular | 78 |
| 4.9.6 Exitus | 79 |
| 4.10. Análisis estadístico de eventos | 80 |
| 4.10.1. Fibrilación auricular | 80 |
| 4.10.2. Fibrilación auricular sostenida precoz | 97 |
| 4.10.3. IAM perioperatorio | 104 |
| 4.10.4. Valor predictivo de FvW en plasma | 106 |
| 4.10.5. El FvW plasmático se asocia a fibrosis de tejido auricular | 108 |
| 4.10.6. Valor predictivo de FvW evaluado en tejido auricular | 110 |
| 4.11. Tiempo de estancia | 113 |
| 4.12. Mortalidad | 117 |
| 4.13. Variables con significación para el evento FAP..... | 120 |
| 5. DISCUSIÓN | 121 |
| 6. CONCLUSIONES | 129 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 131 |
| 8. ANEXOS | 152 |
| 8.1. ANEXO I. Clasificación NYHA. | 152 |
| 8.2. ANEXO II. Clasificación ASA | 153 |
| 8.3. ANEXO III. Hoja de recogida de datos | 154 |
| 8.4. ANEXO IV. Escalas de riesgo | 157 |
| 8.5. ANEXO V. Publicaciones | 160 |

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebro vascular

ADOS: Antidiabéticos orales

AVK: Antagonistas de la vitamina K

ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina

ARMYDA-3: Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery

BAFTA: Atrial Fibrillation Treatment of the Aged

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico

CEC: Circulación extracorpórea

DDVI: Diámetro diastólico de ventrículo izquierdo

DSVI: Diámetro sistólico de VI

EHRA: European Heart Rhythm Association

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETE: Ecocardiograma transesofágico

FA: Fibrilación auricular

FAP: Fibrilación auricular postoperatoria

FC: Frecuencia cardiaca

FvW: Factor de von Willebrand

IECA: Inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina

IAM: Infarto agudo de miocardio

IMC: Índice de masa corporal

IVAI: Índice volumen de aurícula izquierda

NAV: Nodo auriculoventricular

NYHA: New York Heart Association

MMP: Metaloproteinasas

OR: Odds ratio

PCR us: Proteína C reactiva ultrasensible

RE-LY: Randomized Evaluation of Longterm anticoagulant therapy with dabigatran etexilate

RR: Riesgo relativo

TA: Tensión arterial

TIMP: Inhibidor de metaloproteinasa

TnT us: troponina T ultrasensible

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VAI: Volumen de aurícula izquierda

Objetivos

Se considera que el remodelado auricular es un proceso continuo, presente en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, y que puede participar en el desarrollo de FA tras cirugía cardiaca.

Se estudió la incidencia de FA en el postoperatorio de cirugía cardiaca. Se analizaron los factores preoperatorios y perioperatorios relacionados con esta arritmia tras la cirugía cardiaca.

Se han determinado varios biomarcadores y estudiado su asociación con la aparición de FAP.

Métodos y resultados

Durante un periodo de 15 meses fueron estudiados un total de 100 pacientes intervenidos tanto de revascularización coronaria como de sustitución valvular aórtica por estenosis aórtica severa. Se valoró la caída en FA durante el periodo postoperatorio mediante registro Holter de 7 días. La aparición de este evento ocurrió en el 29% de los casos.

El análisis mediante curva de ROC de pacientes coronarios y valvulares mostró significación para los valores de TnT us en el preoperatorio y el desarrollo de FAP. El mejor punto de corte para la TnT us fue de 11.86 ng/L con una sensibilidad de 0.76 y una especificidad de 0.54.

Encontramos valores plasmáticos de FvW más elevados en pacientes isquémicos respecto a valvulares ($200,2 \pm 66,3$ vs $157,2 \pm 84,3$ UI/dl; $p = 0,015$). El grado de

fibrosis se asoció a los niveles plasmáticos de FvW. Hemos observado que valores de FvW por encima del cuarto cuartil (232 UI/dl) fueron predictivos de FAP (OR 6,67; IC 95% 1,78-37,78; $p = 0,032$) en pacientes isquémicos.

El análisis de regresión logística ajustado a distintas variables clínicas encontró significación estadística para el sexo femenino, valores de TnT us superiores a 11.86 ng/L, valores de FvW por encima del cuarto percentil y ausencia de terapia con beta bloqueantes.

Conclusiones

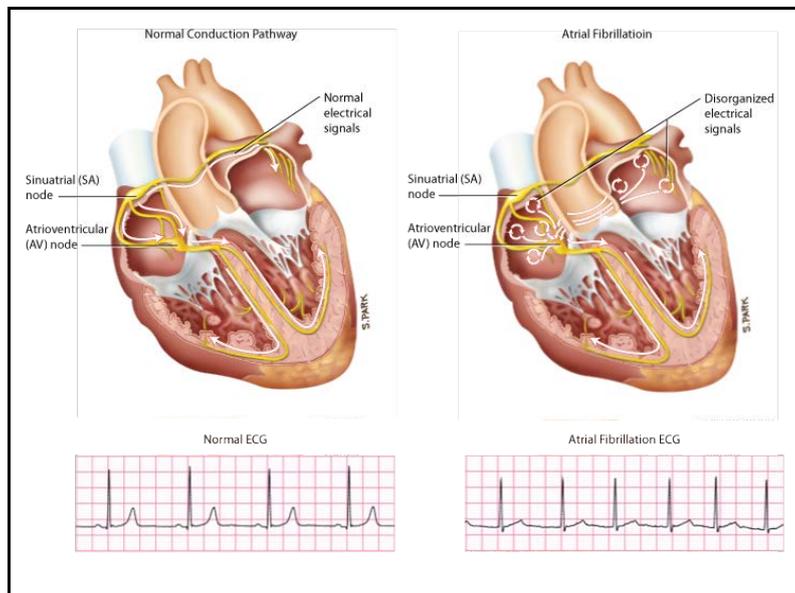
El presente trabajo ha permitido comprobar la asociación de determinadas variables con la aparición de FAP, tales como el sexo femenino y la ausencia de terapia con betabloqueantes. Por otro lado, hemos identificado marcadores bioquímicos que podrían ser útiles en la predicción de pacientes que sufrirán de FA en el postoperatorio, como los valores de TnT us y FvW en el preoperatorio, lo que podría permitir aplicar medidas preventivas antes de la cirugía para minimizar sus efectos negativos.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

La FA es una arritmia caracterizada por una activación auricular desorganizada, rápida e irregular (fig. 1). La respuesta ventricular a la activación auricular rápida también es irregular¹.

FIGURA 1. Fibrilación auricular.



Tomado de: Atrial Fibrillation Teaching File, Department of Medicine, University of Toronto

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La FA es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente, y tiene lugar en un 1-2% de la población general. Aumenta 5 veces el riesgo de ACV y 1 de cada 5 ACV se atribuye a esta arritmia. Los ACV isquémicos asociados a FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV. En consecuencia, el riesgo de muerte por ACV relacionado con FA es el doble, y los costes de su manejo están aumentados 1,5 veces².

Se han identificado diversos marcadores clínicos que podrían ayudar a predecir su aparición, fundamentalmente la edad y los antecedentes de FA³. La prevalencia de la FA aumenta con la edad, desde el 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80 años^{4,5}. El envejecimiento aumenta el riesgo de FA, probablemente por pérdida y aislamiento del miocardio auricular dependiente de la edad y por los trastornos de conducción asociados a ello.

Los varones están afectados más frecuentemente que las mujeres. El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida está en torno al 25% en las personas que han alcanzado la edad de 40 años⁶.

1.2.1 Predisposición genética

La FA tiene un componente familiar, especialmente la FA de inicio temprano⁷. Durante los últimos años, se han identificado numerosos síndromes cardiacos hereditarios asociados a la FA. Tanto el síndrome de QT largo como el síndrome de QT

corto y el síndrome de Brugada están asociados a arritmias supraventriculares, que a menudo incluyen la FA⁸.

La FA también ocurre frecuentemente en diversas enfermedades hereditarias, como la miocardiopatía hipertrófica, una forma familiar de preexcitación ventricular, y la hipertrofia ventricular izquierda anormal asociada a mutaciones del gen PRKAG. Otras formas familiares de FA están asociadas a mutaciones en el gen que codifica el péptido natriurético auricular⁹, mutaciones de pérdida de función en el gen del canal cardiaco de sodio SCN5A¹⁰ o ganancia de función en el canal cardiaco de potasio¹¹. Además, varios loci genéticos que se encuentran próximos a los genes PITX2 y ZFHX3 se asocian a FA y ACV cardioembólicos en estudios poblacionales¹².

1.2.2 Enfermedades cardiovasculares y otras asociadas a la fibrilación auricular

La FA está asociada a diversas enfermedades cardiovasculares¹³. Las condiciones médicas concomitantes tienen un efecto aditivo en la perpetuación de la FA al promover la existencia de un sustrato que mantiene la FA. Las enfermedades asociadas a FA también son marcadores del riesgo cardiovascular total y no sólo simples factores causales.

La hipertensión es un factor de riesgo de la incidencia de FA y las complicaciones relacionadas con la FA, tales como el ACV y la tromboembolia sistémica.

La insuficiencia cardiaca sintomática (clase II-IV de la NYHA) está presente en un 30% de los pacientes con FA¹⁴, y la FA se encuentra en hasta un 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardiaca, dependiendo de la causa subyacente y de la gravedad de la insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca puede ser tanto una

consecuencia de la FA (p.ej., en la taquimiocardiopatía o descompensación en la fase inicial aguda de la FA) como una causa de la arritmia debida al aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohormonal crónica.

Las valvulopatías se encuentran en un 30% aproximadamente de los pacientes con FA⁸. La FA causada por una distensión de la aurícula izquierda puede ser una manifestación precoz de estenosis y/o insuficiencia mitral. La FA ocurre en fases tardías de la valvulopatía aórtica.

Las miocardiopatías, incluidas las enfermedades cardíacas eléctricas primarias¹⁴, suponen un riesgo aumentado de FA, especialmente en pacientes jóvenes. Ciertas miocardiopatías relativamente raras se encuentran en un 10% de los pacientes con FA. Una pequeña proporción de pacientes con FA «aislada» presentan mutaciones conocidas para miocardiopatías «eléctricas».

La comunicación interauricular se asocia a FA en un 10-15% de los pacientes de los registros más antiguos. La cardiopatía isquémica está presente en más del 20% de la población con FA¹³. La disfunción tiroidea manifiesta puede ser la única causa de FA y puede predisponer a complicaciones relacionadas con la FA. La obesidad se encuentra en un 25% de los pacientes con FA. La diabetes mellitus que requiere tratamiento médico se encuentra en un 20% de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se encuentra en un 10-15 % de los pacientes con FA y probablemente es más un marcador de riesgo cardiovascular total que un factor predisponente a la FA específico.

La apnea del sueño, especialmente cuando se asocia a hipertensión, diabetes mellitus y cardiopatía estructural, puede ser un factor fisiopatológico de FA debido al aumento en la presión y el tamaño auricular inducido por la apnea o los cambios autonómicos. La enfermedad renal crónica está presente en un 10-15% de los pacientes con FA.

1.2.3 Episodios cardiovasculares relacionados con la fibrilación auricular

La FA está asociada a una tasa aumentada de muerte, ACV y otros episodios tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones, pérdida de calidad de vida, capacidad reducida para el ejercicio y disfunción ventricular izquierda.

La FA dobla la tasa de mortalidad, independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad¹⁵. Sólo el tratamiento antitrombótico ha demostrado ser capaz de reducir las muertes relacionadas con la FA¹⁶.

Las hospitalizaciones debidas a FA son causa de un tercio de todos los ingresos por arritmias cardíacas. Las principales causas de ingreso son por síndrome coronario agudo, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas y manejo agudo de la arritmia¹⁷.

La calidad de vida y la capacidad para el ejercicio están disminuidas en los pacientes con FA. Estos pacientes tienen una calidad de vida significativamente peor que la de los controles sanos, la población general o los pacientes con cardiopatía isquémica en ritmo sinusal¹⁷.

La función ventricular izquierda a menudo está deteriorada por el ritmo ventricular irregular y rápido y por la pérdida de la función contráctil auricular y el

aumento de la presión telediastólica de llenado del ventrículo izquierdo. Tanto el control de la frecuencia como el mantenimiento del ritmo sinusal pueden mejorar la función ventricular izquierda en pacientes con FA.

1.3 MECANISMOS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.3.1 Mecanismos electrofisiológicos

El inicio y la perpetuación de una taquiarritmia requieren la existencia de unos desencadenantes y un sustrato para su mantenimiento.

Los mecanismos celulares de la actividad focal pueden incluir tanto la actividad desencadenada como la reentrada. Debido a la existencia de periodos refractarios más cortos y los cambios abruptos en la orientación de las fibras de miocitos, las venas pulmonares tienen un potencial mayor para iniciar y perpetuar las taquiarritmias auriculares. La ablación de las regiones que tienen una frecuencia dominante elevada, localizadas fundamentalmente en las uniones entre las venas pulmonares y la aurícula izquierda, se acompaña de una prolongación progresiva de la longitud del ciclo de FA y la conversión a ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística, mientras que en la FA persistente las regiones con una frecuencia dominante elevada están dispersas por las aurículas y la ablación o conversión a ritmo sinusal es más difícil.

Según la hipótesis de múltiples ondas, la FA se perpetúa por una conducción continua de varias ondas independientes que se propagan por la musculatura auricular siguiendo un patrón caótico. Los frentes de onda de fibrilación sufren continuamente interacciones con otras ondas, en el sentido de la progresión y en el sentido inverso, lo

que produce una fractura y la generación de nuevos frentes de onda, su colisión y fusión, que tiende a reducir su número. Mientras el número de frentes de onda no descienda por debajo de un nivel crítico, las múltiples ondas mantienen la arritmia.

1.3.2 Factores estructurales

Cualquier tipo de cardiopatía estructural puede desencadenar un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural tanto en los ventrículos como en las aurículas. En las aurículas, la proliferación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos y el aumento del depósito de tejido conectivo y fibrosis son los marcadores distintivos de este proceso. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que facilita el inicio y la perpetuación de la FA. Este sustrato electroanatómico permite que se produzcan múltiples circuitos pequeños de reentrada que pueden estabilizar la arritmia.

Las anomalías estructurales descritas en los pacientes con FA se resumen en la tabla 1. Después del inicio de la FA, se produce una serie de cambios en las propiedades electrofisiológicas, la función mecánica y la ultraestructura de las aurículas, con una evolución temporal diferente y con distintas consecuencias fisiopatológicas¹⁸. En humanos se ha documentado un acortamiento del periodo refractario efectivo auricular en los primeros días de FA¹⁹. El proceso de remodelado eléctrico contribuye al aumento de la estabilidad de la FA durante los primeros días después del inicio. Los principales mecanismos celulares que subyacen al acortamiento del periodo refractario son la regulación a la baja de la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L y la regulación al alza de las corrientes rectificadoras de entrada de K^+ . La recuperación

de la refractariedad auricular normal tiene lugar en los primeros días del restablecimiento del ritmo sinusal.

La perturbación de la función contráctil auricular también ocurre en el plazo de unos días desde el inicio de la FA. Los principales mecanismos celulares de la disfunción contráctil auricular son la regulación a la baja de la corriente de entrada de Ca^{2+} , la alteración de la liberación de Ca^{2+} desde los reservorios intracelulares y alteraciones energéticas miofibrilares.

TABLA 1. Anomalías estructurales asociadas a la fibrilación auricular.

| |
|--|
| <p>Alteraciones de la matriz extracelular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis intersticial y de reemplazo • Cambios inflamatorios • Depósito amiloide |
| <p>Alteraciones de los miocitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apoptosis • Necrosis • Hipertrofia • Desdiferenciación • Redistribución de las uniones gap • Acumulación de sustratos intracelulares (hemocromatosis, glucógeno). <p>Cambios microvasculares</p> <p>Remodelado endocárdico (fibrosis endomiocárdica)</p> |

1.3.3 Biomarcadores y fibrilación auricular

En pacientes con FA aislada, se han documentado cambios inflamatorios y fibrosis. Autores como Roldán et al, han observado como los pacientes con FA presentan un estado inflamatorio²⁰, con una activación del sistema de las metaloproteinasas (MMP)²¹, que se asocian con los factores de riesgo embolígeno de la arritmia. Las MMPs son una familia de endopeptidasas con un papel fundamental en la degradación de la matriz intersticial²². La más conocida es la de tipo 1 o colagenasa (MMP-1). Las MMPs y sus inhibidores (fundamentalmente el tipo 1, TIMP-1) se han relacionado con diversas enfermedades cardiovasculares.

En pacientes hipertensos, se ha descrito un descenso de los valores de MMP-1 junto con un incremento de los TIMP-1²³. Incluso se ha sugerido que los valores de TIMP-1 en plasma podrían ser un marcador no invasivo de fibrosis²⁴.

Valores bajos de MMP-1 se han asociado a una mayor fibrosis, con acumulación de colágeno de los tipos I y III, confirmado mediante el estudio de corazones explantados o biopsias endomiocárdicas. De interés es el hecho, poco estudiado, de la influencia de la inflamación en la activación de las MMPs. Recientemente ha sido confirmada la importancia del sistema de las metaloproteinasas en la base estructural de la arritmia²⁵⁻²⁷. Por otro lado, el GDF-15 es un miembro de la superfamilia de la citoquina TGF-B. Este nuevo biomarcador ha sido propuesto para establecer el riesgo y el pronóstico en el síndrome coronario agudo. Además, se ha sugerido como regulador de la fibrosis y el remodelado tisular, posiblemente mediante la prevención de la apoptosis²⁸.

El factor de Von Willebrand (FvW) es un biomarcador de disfunción endotelial y estado protrombótico. El FvW es un factor de riesgo independiente de efectos adversos en pacientes con FA. En estudios como el de Scridon A et al²⁹, se observa como los pacientes con FA, independientemente de su forma clínica, presentan concentraciones plasmáticas de FvW significativamente elevadas, comparadas con los controles en ritmo sinusal. Concentraciones plasmáticas elevadas de FvW implican una asociación entre la evolución clínica de la FA y la progresión de la disfunción endotelial^{30,31}.

El aumento de los niveles plasmáticos de FvW se ha encontrado en las enfermedades vasculares inflamatorias y ateroscleróticas en las que es probable que se dañe el endotelio³². Roldán et al constataron que los niveles plasmáticos elevados de FvW fueron un factor de riesgo independiente de eventos adversos en los pacientes con FA permanente anticoagulados³³.

Otros estudios, como el de Conway et al³⁴, han constatado como los niveles elevados de FvW son un predictor independiente (tras ajuste por otros factores de riesgo cardiovascular) de ictus y eventos vasculares en pacientes con FA (bajo-moderado riesgo de ictus, tratados con aspirina, 325 mg por día). Virchow sugirió que para la generación de un trombo se requiere una triada de alteraciones en la pared del vaso, flujo de sangre y factores procoagulantes intravasculares; la aplicación de la triada de Virchow a la FA parece ahora apropiada. La velocidad reducida del flujo sanguíneo a nivel de orejuela izquierda, el denso ecocontraste espontáneo y la placa aórtica compleja vista en ETE, han demostrado cada uno de forma independiente ser predictores de trombosis en la orejuela izquierda y de accidente cerebrovascular en FA^{35,36}.

Varios estudios anteriores^{37,38} han demostrado niveles plasmáticos anormalmente elevados de marcadores de la coagulación, función endotelial y la activación plaquetaria

en pacientes con FA en comparación con controles sanos. Los niveles elevados de algunos de estos marcadores han mostrado la asociación con la presencia de trombo visible en la orejuela izquierda mediante ecocardiografía transesofágica.

Sin embargo, el estudio de Conway et al³⁴, es el primer estudio que demuestra que los niveles elevados de este marcador (FvW) puede predecir el resultado clínico en la FA, aunque se mantiene la incertidumbre en cuanto a si es la FA en sí o simplemente la presencia de condiciones cardiovasculares subyacentes adicionales la que determina la elevación de los marcadores en la fibrilación auricular.

La constatación de que además de la relación entre el FvW y factores de riesgo de accidente cerebrovascular, el FvW plasmático puede predecir prospectivamente ictus y otros eventos vasculares, puede tener implicaciones futuras para la evaluación del riesgo cardiovascular en la FA. Se necesitan futuros estudios para establecer el verdadero mecanismo del ictus asociado con FvW plasmático elevado en la FA, para evaluar el endotelio / endocardio como un objetivo para nuevas terapias antitrombóticas en FA, y para examinar el potencial de FvW plasmático como una ayuda para la estratificación del riesgo clínico en la FA.

Existen nuevos biomarcadores, como los microARN, que estarían involucrados en el desarrollo de FA y se considera que tienen el potencial de regular la FA basado en sus genes diana. Así hay microARN capaces de regular los genes que codifican los canales iónicos cardiacos, transportadores y proteínas conductoras de Ca²⁺.

Aunque los estudios publicados sobre microRNA y FA son todavía escasos, los resultados disponibles han demostrado el potencial de los microRNA como nuevo mecanismo en la aparición y perpetuación de esta arritmia.

La FA puede ser inducida por distintos mecanismos, tales como trastornos eléctricos, alteraciones estructurales, exceso de calcio intracelular y estrés oxidativo. Todos estos factores actúan mediante la alteración directa o indirectamente de la actividad eléctrica auricular a través de la modulación de la actividad y/o expresión de los canales iónicos.

Cada uno de los microRNAs tendría unos determinados genes diana y estaría involucrado en un mecanismo diferente; así por ejemplo el miR-1 aumentaría el canal de K⁺ (disminuyendo la tendencia a FA) al actuar sobre el KCNJ2; provocaría un enlentecimiento de la conducción (remodelado eléctrico auricular) modificando el gen GJA1; aumento de la automaticidad (actividad ectópica) mediante su acción sobre el gen HCN2 y conduciría a la proapoptosis actuando sobre el gen Hsp60.

1.3.4 Fisiopatología y clínica asociada

Conducción auriculoventricular. En pacientes con FA y un sistema de conducción normal, el nodo auriculoventricular (NAV) funciona como un filtro de frecuencia para prevenir frecuencias ventriculares rápidas. Los principales mecanismos que limitan la conducción auriculoventricular son la refractariedad intrínseca del NAV y la conducción oculta. Los impulsos eléctricos que llegan al NAV pueden no ser conducidos hasta los ventrículos, pero pueden alterar la refractariedad del NAV y enlentecer o bloquear los latidos auriculares siguientes.

Cambios hemodinámicos. Los factores que afectan a la función hemodinámica en pacientes con FA incluyen la pérdida de contracción auricular coordinada, frecuencias ventriculares elevadas, irregularidad de la respuesta ventricular y reducción

del flujo sanguíneo miocárdico, así como alteraciones a largo plazo, como miocardiopatía auricular o ventricular.

La pérdida aguda de la función mecánica auricular coordinada tras el inicio de FA reduce el gasto cardiaco en un 5-15%. Este efecto es más pronunciado en pacientes con distensibilidad ventricular disminuida en los que la contracción auricular contribuye de forma significativa al llenado ventricular. Las frecuencias ventriculares elevadas limitan el llenado ventricular debido a un intervalo diastólico corto. El retraso en la conducción intraventricular o interventricular relacionado con la frecuencia puede conducir a una desincronización del ventrículo izquierdo y posteriormente a una reducción del gasto cardiaco.

La elevación persistente de la frecuencia ventricular por encima de 120-130 lpm puede producir taquimiocardiopatía ventricular. La reducción de la frecuencia cardiaca es capaz de restablecer la función ventricular normal y prevenir la dilatación posterior y el daño auricular.

El riesgo de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA está ligado a diversos mecanismos fisiopatológicos subyacentes³⁹. Las anomalías de flujo en la FA se evidencian por la estasis dentro de la aurícula izquierda, con velocidad de flujo reducida en la orejuela izquierda, y se visualizan como ecocontraste espontáneo en la ecocardiografía transesofágica. Las anomalías endocárdicas incluyen la dilatación auricular progresiva, la denudación endocárdica y la infiltración edematosa/fibroelástica de la matriz extracelular. La orejuela izquierda es la fuente dominante de embolia (> 90%) en la FA no valvular³⁹.

Las anomalías de los elementos sanguíneos (células o factores humorales) están bien descritas en la FA e incluyen la activación plaquetaria y hemostática, así como la inflamación y las alteraciones del factor de crecimiento.

1.4 DIAGNÓSTICO

La existencia de pulso irregular debe despertar la sospecha de FA, aunque es necesaria una monitorización por ECG para diagnosticar la FA. Cualquier arritmia que tenga características electrocardiográficas de FA y dure lo suficiente para que se pueda registrar con un ECG de 12 derivaciones, o por lo menos 30 s en tira de ritmo, se debe considerar como FA⁴⁰. El riesgo de complicaciones relacionadas con la FA no parece ser diferente entre los episodios de FA cortos y las formas persistentes de la arritmia⁴¹. Por lo tanto, es importante detectar la FA paroxística para prevenir las complicaciones relacionadas con la FA (como los ACV).

La FA puede manifestarse inicialmente como un ACV isquémico o un ataque isquémico transitorio, y es razonable presumir que la mayor parte de los pacientes experimentan episodios asintomáticos de arritmia, a menudo autolimitados, antes de que se diagnostique la FA por primera vez. La tasa de recurrencia de FA es del 10% en el primer año después del diagnóstico inicial y un 5% anual después. Las comorbilidades y la edad aceleran significativamente la progresión de la FA y la aparición de complicaciones²⁸.

1.5 FIBRILACIÓN AURICULAR POSTOPERATORIA

1.5.1 Definición

La FA es la complicación más frecuente después de la cirugía cardíaca. La FA se ha descrito hasta en un 5-40% de los pacientes en el postoperatorio inmediato de revascularización miocárdica⁴²⁻⁴⁴, en un 37-50% después de la cirugía valvular⁴⁵, en un 64% después de someterse a sustitución valvular mitral y cirugía coronaria, 49% después de sustitución valvular aórtica más cirugía coronaria y en un 12% después del trasplante cardíaco^{46,47}. La FA después de la cirugía cardíaca tiende a ocurrir entre los 2 y 4 días después del procedimiento, con una incidencia máxima en el día 2 del postoperatorio⁴². Supone un importante incremento en la morbimortalidad postquirúrgica, ya que se produce un deterioro hemodinámico, aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, eventos embólicos y una prolongación de la estancia hospitalaria⁴⁸. La FA también puede necesitar el uso de bloqueo del NAV y antiarrítmicos, lo que puede aumentar la necesidad de estimulación cardíaca. El ACV es una complicación mayor observada en el 2% de los pacientes sometidos a cirugía coronaria, el 37% de los cuales tenía FA previa. Además de un mayor riesgo de ACV (OR 2,02), la FA después de cirugía coronaria se asocia con mayor mortalidad hospitalaria (OR 1,7) y peor supervivencia (74% vs. 87%) en el seguimiento a largo plazo (4-5 años)⁴⁹. Después de realizar un ajuste según diferentes factores de riesgo asociados con resultados adversos después de cirugía cardíaca, el riesgo de mortalidad a largo plazo en los pacientes que desarrollan FAP de nueva aparición es un 29 % superior para los pacientes sometidos a cirugía coronaria⁵⁰.

1.5.2 Bases fisiopatológicas

Dentro de los factores fisiopatológicos implicados en la aparición de FAP se encuentran los factores auriculares predisponentes (cambios estructurales relacionados con la edad, como la dilatación auricular, hipertrofia, fibrosis y la amiloidosis senil), la inflamación postoperatoria (que crea en el miocardio un mosaico de tejidos de diferentes periodos refractarios y velocidades de conducción susceptibles a una actividad eléctrica aberrante con conducción y reentrada auricular anisotrópica)^{51,52}, pericarditis⁵³, remodelado eléctrico (acortamiento del período refractario efectivo)⁵⁴⁻⁵⁶, desequilibrio autonómico (activación del sistema nervioso simpático en respuesta al estrés, incremento del tono vagal)⁵⁷⁻⁶⁰, incisión auricular, isquemia perioperatoria⁶¹, alteraciones en el estrés oxidativo auricular^{42,61}, incremento en la unión gap de la proteína conexina 40⁶², mediadores inflamatorios y leucocitosis después de la circulación extracorporea^{63,64}. Algunas teorías propuestas para la FA, en general son la “Teoría de múltiples ondas”⁶⁵⁻⁶⁷ y la “Teoría de formación de impulso unifocal/polifocal y reentrada”⁶⁸⁻⁷⁰, sin embargo no está claro que estas teorías sean válidas en el caso de FA en el postoperatorio de cirugía coronaria.

1.5.3 Variables clínicas asociadas a fibrilación auricular postoperatoria

Son varios los factores que se asocian a la aparición de FA tras cirugía cardíaca: estos factores pueden clasificarse como preoperatorios, intraoperatorios o postoperatorios (tabla 2).

TABLA 2. Factores de riesgo para FAP.

| Factores de riesgo | Fuerza de asociación |
|--|----------------------|
| Factores preoperatorios | |
| Edad | +++ |
| Enfermedad valvular | ++ |
| Fibrilación auricular previa | + |
| Dilatación auricular izquierda | + |
| Fallo cardiaco | + |
| Duración de la onda P | + |
| Sexo masculino | +/- |
| Digoxina preoperatoria | +/- |
| Betabloqueantes preoperatorios | +/- |
| EPOC | +/- |
| Estenosis coronaria derecha | +/- |
| Factores intraoperatorios | |
| Hipomagnesemia | + |
| Hipokalemia | + |
| Clamp y puentes prolongados | +/- |
| Tipo de cardioplejía | +/- |
| Método de canulación | +/- |
| Inadecuada protección auricular | +/- |
| Puente arterial mamaria interna | +/- |
| Factores postoperatorios | |
| Uso de betabloqueantes postoperatorios | +++ |
| Retirada de betabloqueantes | +/- |
| Aporte excesivo de fluidos | +/- |

+/- evidencia no clara o conflicto de estudios;+ leve soporte de evidencia;++ moderado soporte de evidencia;+++ Fuerte soporte de evidencia.

Tomado de: Asher CR, et al. Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery 2º ed. New York:Lippincott-Raven Publishers, 1997.

1.5.3.1 Factores preoperatorios

Uno de los factores que predice de manera uniforme una mayor incidencia de FAP es la edad más avanzada^{71,72}.

La edad es siempre el factor independiente más fuertemente asociado con la FAP. Por cada década hay un aumento del 75% en las probabilidades de desarrollar FAP y con base en la edad solamente, cualquier persona mayor de 70 años se considera en alto riesgo de desarrollar FA⁴². Los cambios asociados con la edad en las aurículas como dilatación, la atrofia muscular y la disminución de la conducción puede explicar esta fuerte asociación.

Otros factores son el género masculino, la predisposición genética evaluada por la variante del gen de la interleucina-6 promotor⁷³, la historia de cardiopatía hipertrófica familiar o de FA, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, cardiopatía reumática^{43,46,74,75}, cirugía cardíaca previa, el síndrome metabólico, la obesidad⁷⁶⁻⁷⁸, ausencia o retirada de beta bloqueante o tratamiento con IECA, elevado NT-proBNP⁷⁹, estenosis severa de arteria coronaria derecha proximal⁸⁰, enfermedad de la válvula mitral⁸¹, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda⁸², disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, el volumen-índice de aurícula izquierda ≥ 75 ml/m⁸³, incremento preoperatorio de la duración de la onda P en superficie (> 116 ms) o en señal promediada (> 140 ms) en el electrocardiograma⁸⁴⁻⁸⁶, y la transfusión sanguínea antes de la cirugía.

La cirugía coronaria combinada con la cirugía valvular aumenta la incidencia de FAP. No está claro si esto se debe a la complejidad adicional del procedimiento quirúrgico requerido o la propia enfermedad valvular. Ni el grado de isquemia ni la

extensión de la enfermedad de la arteria coronaria es un predictor consistente de taquiarritmias auriculares postoperatorias^{43,87,88}.

La continuación de la terapia con beta bloqueantes o su inicio después de la cirugía, reduce el riesgo de FAP de manera significativa (51-68%)⁴². El uso de fármacos adrenérgicos es un factor de riesgo independiente de la FA en la cirugía coronaria.

1.5.3.2 Factores intraoperatorios

Dentro de los factores operatorios se incluyen el tipo de cirugía (en la cirugía valvular o combinada el riesgo sería mayor), la ventilación mecánica prolongada, la isquemia auricular, hipopotasemia⁸⁹, hipomagnesemia⁹⁰, y el uso de balón de contrapulsación (necesario a causa de la disfunción miocárdica). Hay datos contradictorios para el aumento de pinzamiento aórtico y el tiempo de derivación cardiopulmonar (ésta se asocia a una lesión de isquemia-reperfusión que induce una respuesta inflamatoria compleja) en la FAP⁷².

1.5.3.3 Factores postoperatorios

Son considerados factores postoperatorios tanto la ausencia de terapia con beta bloqueantes en el postoperatorio como la suspensión del mismo si se estaba realizando previamente. Un meta-análisis determinó el beneficio del pre tratamiento con beta bloqueantes y su continuación en el postoperatorio en la reducción de la FAP⁹¹.

Las guías de la Sociedad Americana del Corazón, recomiendan fuertemente la terapia con betabloqueantes en el preoperatorio y temprano en el postoperatorio de pacientes operados de revascularización coronaria. Por otro lado, las guías europeas recomiendan el uso de betabloqueantes como primera elección para prevención de la FA en todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca a menos que estén contraindicados.

Un subestudio del ensayo AFIST mostró que los pacientes que desarrollan FA en el postoperatorio reciben 1.3 L más de fluidos que los que no presentaron FA durante 5 días del postoperatorio⁹².

Las características que no han sido identificadas consistentemente como factores de riesgo independientes para la FAP incluyen la hipertensión, disfunción ventricular izquierda, angina de pecho, y las enfermedades no cardíacas⁹³.

1.5.4 Medidas terapéuticas preventivas para la FAP

Betabloqueantes

Si nos centramos en la prevención de la FAP, el tratamiento con betabloqueantes tiene su máxima efectividad cuando se administra tanto antes como después de la cirugía cardíaca, comparado con la administración únicamente antes o únicamente después de la cirugía⁹¹. La retirada del beta bloqueante es un factor de riesgo de FAP significativo y se debe evitar.

Se ha descrito que el sotalol reduce la incidencia de FAP en un 64% comparado con placebo, pero no tiene impacto en la duración de la estancia hospitalaria, el riesgo de ACV o la mortalidad^{75,94}. Sin embargo, el sotalol tiene un uso limitado en la FAP debido al riesgo de bradicardia y torsades de pointes.

Amiodarona

Se ha descrito que la amiodarona administrada de forma profiláctica reduce la incidencia de FAP, acorta significativamente la duración de la estancia hospitalaria y

disminuye la incidencia de ACV y taquiarritmia ventricular postoperatoria, pero no reduce la mortalidad postoperatoria⁹⁵.

En un ensayo aleatorio que incluyó 124 pacientes sometidos a cirugía cardíaca compleja, amiodarona administrada por vía oral al menos 1 semana antes de la cirugía redujo significativamente la incidencia de FAP, 53% en el grupo placebo y el 25% en el grupo tratado ($p = 0,003$). En el ensayo ARCH (Amiodarona Reduction Coronary Heart), la administración intravenosa postoperatoria de amiodarona se asoció con una menor incidencia de FAP (35%) en comparación con el grupo placebo (47%) ($p = 0,01$)⁹⁶.

Magnesio.

La hipomagnesemia es un factor de riesgo independiente de FAP. Un metaanálisis de 20 estudios clínicos aleatorizados que incluyó a 2490 pacientes ha mostrado que el magnesio intravenoso profiláctico redujo la probabilidad de FAP⁹⁷.

Estatinas

El uso de estatinas se asocia a un riesgo 22-34% menor de FAP^{98,99}. Autores como Aviles et al, describen una posible asociación entre el estado inflamatorio y la presencia o desarrollo futuro de FA¹⁰⁰. Se ha demostrado como el descenso de la concentración de la PCR parece ser independiente del efecto sobre los niveles de lípidos¹⁰¹⁻¹⁰³. El estudio prospectivo aleatorizado “Atorvastatina para la reducción de arritmia miocárdica después de cirugía cardíaca” (ARMYDA-3), demostró que el tratamiento con atorvastatina 40 mg al día, administrado 7 días antes de la cirugía cardíaca electiva y continuado en el período postoperatorio reduce significativamente la aparición de FAP en un 61%¹⁰⁴. Las estatinas han demostrado reducir la inflamación en pacientes con

enfermedad arterial coronaria y por lo tanto tienen un beneficio teórico para disminuir la inflamación postoperatoria como causa potencial de FAP.

IECAs

El estudio de Chin et al. describe que los IECAS y ARA II no tienen efecto en la incidencia de FA después de la cirugía cardíaca¹⁰⁵.

Antiinflamatorios

El tratamiento con corticoides se asocia a una reducción de un 26-45% de la FAP y a estancias hospitalarias más cortas¹⁰⁶. En un ensayo controlado aleatorio, los autores concluyeron que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos son eficaces para reducir significativamente la incidencia de FA después de cirugía coronaria. Sin embargo, la relación riesgo-beneficio de dicha estrategia profiláctica sigue siendo incierta, debido a su nefrotoxicidad¹⁰⁷.

Bloqueadores de los canales de calcio

Un meta-análisis reciente mostró que los bloqueadores de los canales de calcio reducen el riesgo de taquiarritmia supraventricular (OR 0,62; IC del 95% 0,41- 0,93)¹⁰⁸. Sin embargo, en algunos estudios, el uso perioperatorio de estos medicamentos se asoció con una mayor incidencia de bloqueo AV y síndrome de bajo gasto, debido a sus efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. En pacientes sometidos a cirugía coronaria, diltiazem reduce la incidencia de FAP en un 50-74% en comparación con el placebo¹⁰⁹.

Ácidos grasos poliinsaturados

En un ensayo controlado aleatorio de 160 pacientes sometidos a cirugía coronaria electiva, el suplemento con ácidos grasos poliinsaturados N-3 redujo significativamente la incidencia de FAP en un 65% frente al control, un efecto similar a la obtenida con betabloqueantes, sotalol o amiodarona (OR 0,35; IC del 95%: 0.16-0,76)¹¹⁰. La modulación de la conexina cardiaca es probablemente el mecanismo que contribuye a los efectos antiarrítmicos de los suplementos de aceite de pescado. Además, en la población general, el consumo de pescado, que induce alta concentración plasmática de ácidos grasos insaturados, se ha asociado con una menor incidencia de FA en un estudio de seguimiento de 12 años¹¹¹.

1.5.5 Tratamiento de la FAP

La mayoría de los pacientes hemodinámicamente estables se revierten espontáneamente a ritmo sinusal en un plazo de 24 horas. El manejo inicial incluye la corrección de los factores predisponentes (manejo del dolor, optimización hemodinámica, retirada paulatina de inotrópicos intravenosos, corrección de los electrolitos y los trastornos metabólicos y el tratamiento de la anemia o la hipoxia) cuando sea posible¹¹².

El tratamiento de la FAP incluye el uso de fármacos y la cardioversión eléctrica. Los fármacos pueden usarse para lograr el control de la frecuencia o el control del ritmo. Según un estudio llevado a cabo para estudiar el control de frecuencia versus control del ritmo, se encontró que este último es más beneficioso debido a una disminución en el

tiempo para cardioversión, el mantenimiento prolongado del ritmo sinusal, y la disminución de la duración de la estancia hospitalaria global¹¹³.

Se puede realizar cardioversión en los pacientes muy sintomáticos o cuando sea difícil conseguir el control de la frecuencia. La cardioversión eléctrica es exitosa en el 95% de los casos, pero en muchos centros aún se utiliza frecuentemente la cardioversión farmacológica.

Se ha demostrado que la amiodarona y la ibutilida (fármaco que aumenta la corriente lenta de entrada de Na⁺ provocando un aumento en la duración del potencial de acción)¹¹⁴ son más efectivas que el placebo para cardiovertir la FAP a ritmo sinusal.

Respecto al control de la frecuencia, los betabloqueantes de acción corta son el fármaco de elección¹¹⁴, especialmente en los pacientes con cardiopatía isquémica. Se deben utilizar con precaución en pacientes con asma, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva y bloqueo de la conducción AV, en los que están relativamente contraindicados. Entre los antagonistas del calcio, verapamilo y diltiazem pueden ser utilizados. La digoxina es menos efectiva cuando el tono adrenérgico es alto, pero podría ser utilizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva¹¹⁵. La amiodarona también puede utilizarse y se sabe que mejora el estado hemodinámico cuando se utiliza por vía intravenosa^{115,117}.

Prevención de tromboembolismo: La FA después de cirugía cardíaca plantea un incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares en la forma de ACV^{118,119}; sin embargo, el uso de anticoagulantes en el período postoperatorio puede conducir a un mayor riesgo de sangrado y taponamiento cardíaco¹²⁰. Los potenciales riesgos son mucho mayores que los beneficios, especialmente en pacientes de edad avanzada,

antecedentes de sangrado e hipertensión no controlada¹²¹. Los anticoagulantes se pueden utilizar para los episodios prolongados y / o frecuentes de la FA y es recomendado por el Colegio Americano de Cirujanos Torácicos en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios (30 días después de la entrada en ritmo sinusal)¹²². La anticoagulación debe considerarse en pacientes de 75 años o mayores y pacientes con factores de riesgo para el accidente cerebrovascular¹²³. La anticoagulación es adecuada cuando la FA dura más de 48 horas¹²⁴.

2.1 Hipótesis

Son numerosos los factores que tienen una influencia sobre el desarrollo de FA. Factores como la inflamación, la presencia de fibrosis cardiaca, el estrés y la apoptosis de cardiomiocitos se han asociado a la FA.

La FA ocurre entre un 25-40% de pacientes tras cirugía cardiaca, donde se ha objetivado una activación del sistema de complemento y liberación de citoquinas proinflamatorias y además, se ha descrito la presencia de cambios inflamatorios en muestras de biopsias auriculares en pacientes con FA aislada.

La apoptosis o muerte celular programada está relacionada con la remodelación cardiaca y asociado al desarrollo de fibrilación auricular. La apoptosis se puede activar a través de varios mecanismos en respuesta a cambios desfavorables en el medio ambiente intracelular.

Muchas de las moléculas implicadas en la apoptosis y remodelado auricular pueden ser detectadas en sangre periférica y se conocen como biomarcadores. Estas moléculas pueden aportar a los médicos información adicional acerca de la fisiopatología de la enfermedad. Analizamos la asociación entre determinados marcadores bioquímicos y la aparición de FA en el postoperatorio de cirugía cardiaca.

La concentración sérica de TnT us es un marcador específico y de alta sensibilidad del daño miocárdico y su valor diagnóstico y pronóstico han sido bien establecidos en síndrome coronario agudo.

Por otro lado, el factor FvW es un biomarcador de disfunción endotelial y estado protrombótico considerado como un factor de riesgo independiente de efectos adversos en pacientes con FA.

Así, estos marcadores bioquímicos podrían ser de utilidad como predictores de aparición de FA en aquellos pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Se podría considerar el remodelado intersticial como un proceso preexistente en los pacientes que desarrollan FA de manera sostenida en el postoperatorio de cirugía coronaria o valvular. La cirugía cardíaca favorece la inflamación, el remodelado intersticial, el estrés oxidativo, etc, y estas alteraciones promueven la apoptosis. Por otro lado, la apoptosis de los miocardiocitos podría degenerar en fibrosis y empeorar la hemodinámica cardíaca y función auricular.

Podemos analizar la expresión de determinados factores mediante inmunohistoquímica, tales como el FvW y estudiar la posible asociación con el grado de fibrosis del tejido miocárdico y su implicación en la fisiopatología de la FA.

2.2 Objetivos

1. Evaluar de forma prospectiva la incidencia de FA en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria o recambio valvular aórtico por estenosis aórtica, mediante registro con Holter durante al menos 7 días.
2. Conocer los factores perioperatorios relacionados con la aparición de FA en el postoperatorio de cirugía cardíaca.
3. Medir determinados marcadores bioquímicos en sangre periférica (en pre y postoperatorio) y conocer su asociación con la FAP.
 - PCR us, IL-6 y TnTus: marcadores de inflamación y de daño miocardio.
 - NT-proBNP: marcador en relación con la apoptosis y estrés de cardiomiocitos.
 - FvW: marcador de fibrosis miocárdica.
4. Estudio de fibrosis de tejido miocárdico mediante tinción con tricrómico de Masson. Evaluar la asociación entre grado de fibrosis y niveles plasmáticos de FvW. Determinación de la expresión de FvW en tejido auricular mediante inmunohistoquímica.
5. Evaluar la repercusión de la FA en el tiempo de hospitalización

3 MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio analítico, observacional, de cohorte, prospectivo, en el periodo 2010-2012.

3.2 Ámbito

Este estudio se realizó en el Área I de Salud de Murcia. El Área I cuenta con un total de 32 zonas básicas de salud cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca que dispone de 850 camas. La Región de Murcia se divide en 6 áreas de salud (área I Murcia, área II Cartagena, área III Lorca, área IV Noroeste, área V Altiplano y área VI Vega del Segura) con un total de 85 zonas básicas de salud. A 1 de enero de 2011 (según la Rectificación del Padrón Municipal de Habitantes), la población total atendida por el Servicio Murciano de Salud, ascendía a 1.470.069 habitantes.

3.3 Pacientes

Incluimos de forma prospectiva pacientes con cardiopatía isquémica o estenosis valvular aórtica severa, intervenidos de cirugía de revascularización coronaria o recambio valvular aórtico durante un periodo de 15 meses. Todos ellos tenían un registro electrocardiográfico de 12 derivaciones en ritmo sinusal. Han sido excluidos aquellos pacientes con antecedentes de FA en cualquiera de sus formas, otra valvulopatía cardiaca superior a ligera, insuficiencia renal (CICr < 60 ml/h),

insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria crónica o neoplásica. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica y exploración física detallada.

El estudio preoperatorio incluyó un ecocardiograma transtorácico reglado (medición de FEVI, septo interventricular, diámetros diastólico y sistólico de VI, diámetro de aurícula izquierda, ondas E y A, y grado de estenosis y/o insuficiencia de cualquier valvulopatía), coronariografía, estudio de TSA mediante ecografía Doppler o TAC y pruebas de función respiratoria (espirometría).

Se anotaron variables quirúrgicas como tiempo de CEC y de pinzamiento aórtico, tipo de cardioplejía, temperatura mínima alcanzada durante la CEC, número de puentes realizados, uso de BCIA y de amins intraoperatorias.

Se ha puesto especial atención en el tratamiento con estatinas y la dosis recibida previa al procedimiento quirúrgico.

Se ha valorado la caída en FA durante el periodo postoperatorio en UCI mediante telemetría continua de 3 derivaciones y posteriormente, registro Holter de 7 días de duración. Los pacientes que eran dados de alta antes de los 7 días concluían el periodo de monitorización Holter en su domicilio.

Obtención de muestras sanguíneas periféricas

La extracción venosa basal se realizó tras 12 horas de ayuno, antes de iniciar la cirugía. Se tomó una segunda muestra a las 24 h de la cirugía. Se realizó una analítica de rutina completa y se obtuvo muestra de plasma citratado y suero tras centrifugación a 3800 rpm, durante 20 minutos. Las muestras se congelaron a -70° para un procesamiento posterior.

Determinamos biomarcadores de inflamación, fibrosis, apoptosis y daño miocárdico: mediante analizador automático medimos los marcadores de estrés miocárdico (NT-proBNP) e inflamación (PCR us e IL-6).

Por otro lado, se miden los niveles de FvW en sangre venosa. Los niveles plasmáticos de FvW se determinaron en un coagulómetro automático ACL Top 3 G, el factor de von Willebrand HemosIL (Instrumentation Laboratory, Lexington, Massachusetts, EE.UU.). Los coeficientes de variación interensayo e intraensayo fueron 1,4% y 9%, respectivamente, y el límite inferior de detección fue de 2,2 UI/dl.

Obtención de tejido auricular

La obtención de tejido auricular se practicó durante la canulación para la circulación extracorpórea. Se realiza una bolsa de tabaco con sutura continua no reabsorbible alrededor de la orejuela derecha, la cual es seccionada con tijeras para introducir la cánula. Utilizamos el tejido de orejuela para estudio anatomopatológico.

Todos las intervenciones se realizaron bajo derivación cardiopulmonar e hipotermia leve-moderada (30-34°C). En la mayoría de los pacientes se efectuó el purgado de cavidades izquierdas a través de vena pulmonar superior derecha. En algunos de los casos, tanto en pacientes coronarios como valvulares, se purgó a través de la raíz aórtica.

La temperatura mínima alcanzada durante el procedimiento varió según el tipo de cirugía. En la mayoría de los pacientes coronarios la temperatura se mantuvo entre 32 y 34 grados, sin embargo en el 50 % de los pacientes valvulares la temperatura mínima fue de 30-32 grados.

La cirugía valvular se realizó a corazón parado usando cardioplejía fría anterógrada intermitente a través de la raíz aórtica en todos los casos y en algunos de ellos se combinó la retroplejía mediante canulación del seno coronario por técnica indirecta sin apertura de aurícula derecha.

Muestras tejido auricular

Se procesaron las muestras de tejido embebidos en parafina cortándolas en secciones de 2-3 micras. Para la evaluación histoquímica de la infiltración de tejido conectivo dentro de los tejidos del miocardio, se realizó una tinción de tricrómico de Masson de dichas muestras por un sistema de tinción automatizada (Dako Artisan, Dako, Carpinteria, California, EE.UU.), siguiendo las recomendaciones del fabricante. El grado de infiltración de tejido conectivo se midió mediante una escala cualitativa de 0 a 3 (0 fue negativo, 1 leve, 2 medio y 3 de alta infiltración) atendiendo a la localización dentro del tejido (perivascular o fibrosis intersticial). Todas las evaluaciones fueron ciegas y realizados dos veces para asegurar la repetitibilidad de los resultados. El análisis se realizó mediante el uso de un microscopio Alcance Axio A1-luz transmitida (Carl Zeiss, Jena, Alemania). Todas las micrografías fueron x 100 aumentos.

Se realizaron técnicas de inmunotinción específicas para medir la expresión de FvW en las muestras de tejido miocárdico (orejuela). El anticuerpo policlonal IR727, (sin dilución adicional) de Dako se utilizó para Factor von Willebrand. Secciones de tres micrómetros de muestras de tejidos embebidos en parafina se tiñeron en un Dako Autostainer Enlace 48 utilizando el kit Dako Envision Flex. Se utilizó diaminobencidina como cromógeno. Se procesaron simultáneamente inmunotinciones utilizadas con fines

comparativos. La intensidad de inmunotinción se calificó mediante la evaluación de inmunorreacción endocardio (grado 0, sin manchas; grado 1, tinción focal débil; grado 2, tinción multifocal y grado 3, difusa tinción fuerte). Cuando se utilizó una variable dicotómica, grado 3 se asumió como la tinción de FvW de alto grado en comparación con 0 a 2.

3.4 Recogida de datos

La recogida de datos comprende las siguientes fases:

En la primera de ellas recuperamos la información sobre los antecedentes del paciente, fármacos prescritos, datos clínicos y de las exploraciones de diagnóstico (ecocardiografía, coronariografía, estudio de troncos supraaórticos, espirometría) recogidos de las historias clínicas de los pacientes en el momento de su ingreso. En esta fase, se anotaban los valores de peso, talla, tensión arterial y frecuencia cardiaca.

La segunda fase incluye la recuperación de los datos analíticos procedentes de las extracciones sanguíneas antes de la cirugía.

Una tercera fase comprende la información derivada del acto quirúrgico (tiempo de CEC, tiempo de pinzamiento aórtico, tipo de cardioplejía, temperatura mínima, uso de BCIA y de aminos, etc).

En la cuarta fase, se registraron datos postquirúrgicos como la aparición de fibrilación auricular en UCI, cantidad de sangrado, datos analíticos de muestra sanguínea obtenida 24 horas después de la cirugía.

Todos estos datos fueron recogidos en una hoja de datos creada para este estudio (ANEXO III).

Añadimos una última fase con datos pre y postoperatorios procedentes del análisis de muestras sanguíneas congeladas después de realizar centrifugación (concentraciones de IL-6 pre y postcirugía y FvW), así como el procesamiento y análisis de muestras auriculares (medida del grado de fibrosis y técnicas de inmunotinción para cuantificar la expresión de FvW).

Los datos registrados se han manejado confidencialmente, respetando el derecho de los pacientes según las normas de la Comisión Deontológica del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital en septiembre del 2010. Todos los pacientes que participaron en el estudio firmaron el consentimiento informado creado para el mismo.

Los datos recogidos durante el periodo de estudio se dividen en datos clínicos (tabla 3), datos de diagnóstico (tabla 4), datos analíticos (tabla 5), datos quirúrgicos (tabla 6) y datos de la evolución (tabla 7).

TABLA 3. Recogida de datos: datos clínicos.

| DATOS CLÍNICOS | |
|---|--|
| Filiación | Nº de historia clínica. Fecha de nacimiento. |
| Tipo de cirugía | |
| Antecedentes personales | DM. HTA. EPOC. SAOS. ACV. Arteriopatía periférica. Enfermedad tiroidea. Tabaquismo (paquetes/año). Etilismo (gr de alcohol/día). Ingesta elevada (45 gr en el hombre y 24 gr en la mujer). |
| Cardiopatía isquémica | Stents intracoronarios de episodios isquémicos previos. |
| Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica | |
| Escalas de riesgo | |
| Fármacos prescritos | Tratamiento agudo: un mes antes de la cirugía. Tratamiento crónico: más de un mes antes de la cirugía |
| Datos clínicos actuales: | Peso. Talla. IMC. Superficie corporal. Tensión arterial. Frecuencia cardíaca. Angina inestable. Angina estable. IAM no Q. IAM Q. |

TABLA 4. Recogida de datos: datos de diagnóstico.

| DATOS DE DIAGNÓSTICO | |
|------------------------------|--|
| Electrocardiograma | FC. Intervalo PR. Bloqueo de rama derecha. Bloqueo de rama izquierda. |
| Ecocardiografía | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Septo. TAPSE. Diámetro diastólico y sistólico de ventrículo izquierdo. Diámetro, volumen y volumen-índice de aurícula izquierda. Onda E, onda A y relación E/A. Área valvular aórtica. Gradiente máximo y medio valvular aórtico. Insuficiencia aórtica ligera. Grado de hipertensión pulmonar. |
| Coronariografía | Fecha de cateterismo. Número de lesiones coronarias. Lesión significativa del tronco coronario izquierdo: lesión de al menos un 50%. |
| Troncos supraaórticos | Ecografía Doppler: estenosis significativa (> 70%) de ambas carótidas. TAC: estenosis significativa (> 70%) de ambas carótidas. |
| Espirometría | |

TABLA 5. Recogida de datos: datos analíticos.

| DATOS ANALÍTICOS | |
|-------------------|--|
| Bioquímica | <ul style="list-style-type: none"> - Creatinina pre y postcirugía. - Glucosa pre y postcirugía. - Ácido úrico pre y postcirugía. - Colesterol total pre y postcirugía. - Triglicéridos pre y postcirugía. - HDLc pre y postcirugía. - LDLc pre y postcirugía. - Potasio pre y postcirugía. - Hemoglobina glicosilada pre y postcirugía. - NT-proBNP pre y postcirugía. - PCR us pre y postcirugía. - CK-MB pre y postcirugía. - TnT us pre y postcirugía. - IL-6 pre y postcirugía (de muestras congeladas). - FvW precirugía (de muestras congeladas). |
| Hemograma | <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina pre y postcirugía. - Leucocitos pre y postcirugía. - Neutrófilos pre y postcirugía. - Linfocitos pre y postcirugía. |

TABLA 6. Recogida de datos: datos de la cirugía.

| DATOS DE LA CIRUGÍA | |
|--|---|
| Injertos de arteria mamaria interna | Número de arterias mamarias usadas para puentes coronarios. |
| Injertos de arteria radial | Número de arterias radiales usadas para puentes. |
| Injertos de vena safena | Número de anastomosis distales utilizando vena safena. |
| Tiempo CEC | |
| Tiempo de pinzamiento aórtico | |
| Tipo de cardioplejía | Fría o caliente. |
| Temperatura mínima alcanzada | Temperatura mínima alcanzada durante la CEC. |
| Uso de BCIA | |
| Uso de amins en quirófano | |

TABLA 7. Recogida de datos: datos de la evolución.

| DATOS DE LA EVOLUCIÓN | |
|--|---|
| IAM perioperatorio | |
| Sangrado postquirúrgico | Cantidad de sangrado en 24 horas. |
| Reintervención | |
| Fibrilación auricular sostenida | Al menos un episodio de FA > 2 min. |
| Fibrilación auricular precoz | Antes de las 48 horas tras la cirugía. |
| Fibrilación auricular clínica | Episodio de FA clínico. |
| Duración del episodio de FA | Duración del episodio de FA más prolongado. |
| Frecuencia cardiaca previa | Fc previa al episodio de FA sostenida más prolongado. |
| Fc media del episodio de FA | Fc media del episodio de FA más prolongado. |
| Terapia de la FA | Tratamiento del episodio de FA mediante fármacos o cardioversión eléctrica. |
| Motivo terapia de FA | Clínica que motiva el tratamiento del episodio de FA. |
| Tiempo hasta terapia | Tiempo desde la aparición de FA hasta el inicio de su tratamiento. |
| Fármacos administrados | Fármacos antiarrítmicos aislados o en asociación. |
| Cardioversión eléctrica | Cardioversión con recuperación de ritmo sinusal. |
| Estancia en UCI | Días de estancia. |
| Estancia en planta | Días de estancia hasta el alta hospitalaria. |
| Exitus | |

3.5 Variables

A continuación se describen las variables registradas en este estudio.

3.5.1 Fibrilación auricular sostenida

Definimos el episodio de FA como sostenido cuando su duración es superior a 2 minutos. La FA se definió por la ausencia de onda p antes del complejo QRS junto con un ritmo ventricular irregular.

3.5.2 Escalas de riesgo

Se incluyeron las escalas de riesgo Euroscore^{125,126} y Parsonnet¹²⁷ tanto aditivo como logístico de la Sociedad Francesa de Anestesia y Reanimación. El Euroscore logístico es más exacto que el aditivo y se prefiere cuando el riesgo quirúrgico es elevado.

Dividimos el Euroscore logístico en tres grupos: riesgo bajo (< 10), riesgo moderado (10-20) y riesgo elevado (> 20).

3.5.3 Hipertensión pulmonar

Con el término de hipertensión pulmonar nos referimos a toda elevación de presión de la arteria pulmonar por encima de la normalidad. Se admite que la presión de la arteria pulmonar está elevada cuando la presión sistólica es superior a 35 mmHg, la diastólica a 15 mmHg y la media a 20 mmHg.

Se establecen tres grados de severidad:

- Hipertensión pulmonar leve: 35-40 mmHg.

- Hipertensión pulmonar moderada: 40-60 mmHg.
- Hipertensión pulmonar severa: > 60 mmHg.

3.5.4 Lesiones coronarias

Nos referimos a las lesiones significativas del tronco coronario izquierdo (> 50%) y de las arterias coronarias y sus ramas principales (> 70%): interventricular anterior (diagonal), arteria circunfleja (obtusa marginal) y coronaria derecha (interventricular posterior, retroventricular izquierda).

3.5.5 Revascularización coronaria

Una vez cuantificadas las lesiones coronarias con la ayuda de un hemodinamista especializado se pudo establecer el grado de revascularización coronaria según el número de injertos realizados durante la intervención. Se crearon dos grupos: revascularización completa e incompleta. Se consideró revascularización incompleta cuando el número de injertos realizados fue inferior al número de lesiones diagnosticadas. La ateromatosis coronaria extensa, el recorrido intramiocárdico o bien un calibre del vaso inferior a 1 mm impidieron la realización de todas las anastomosis previstas.

3.5.6 IAM perioperatorio

El infarto agudo de miocardio perioperatorio se definió según los siguientes criterios:

- CK máxima > 400 UI en las primeras 72 horas.
- CK-Mb > 40 UI en las primeras 72 horas.

- Troponina T > 0,8 mcg/L en las primeras 24 horas.
- Nueva onda Q en el ECG.
- Alteraciones segmentarias de la contractilidad de nueva aparición en el postoperatorio.

3.5.7 Reintervención quirúrgica

Dentro de este concepto se incluyen a los pacientes reintervenidos a corto plazo, (sangrado postquirúrgico, fuga periprotésica, estenosis de injerto).

3.5.8 Sangrado excesivo

Se considera sangrado excesivo aquel sangrado superior a 500 ml en la primera hora, más de 400 ml en 2 horas, más de 300 en 3 horas, más de 1000 ml total en 4 horas, más de 200 ml durante 3 horas consecutivas o incremento brusco del sangrado.

3.5.9 Historia clínica

- Antecedentes personales
 - EPOC: pacientes con cualquier grado de EPOC (leve: FEV1 = 60-80%, moderado: 40-60% o grave: < 40%) según historia clínica y espirometría.
 - SAOS: presencia de apneas y/o hipopneas durante el sueño en un número superior a 10.
 - ACV: antecedente de accidente cerebral isquémico o hemorrágico.
 - Arteriopatía periférica de miembros inferiores: diagnóstico clínico o por prueba de imagen como ecografía, arteriografía o TAC.

- Enfermedad tiroidea: presencia de cualquier grado de hipertiroidismo o hipotiroidismo con tratamiento o sin él.
 - Clasificación ASA¹²⁸: indicador de la morbilidad preoperatoria.
- Fármacos prescritos
- Tratamiento crónico (más de un mes de duración).
 - Tratamiento agudo (menos de un mes de duración).
 - Tratamiento con estatinas. Dosis de estatina: aunque los pacientes recibieron diferentes estatinas, la dosis fue establecida mediante tabla de equivalencias de estatinas¹²⁹.

3.5.10 Monitorización en UCI

Monitorización en UCI: se cuantifican y analizan los días de monitorización continua en la UCI antes de su ingreso en planta. Dicha monitorización dispone de un sistema de alarmas y registro de eventos arrítmicos que fueron analizados con detenimiento por un especialista en medicina interna y un especialista en medicina intensiva. No se analizó la monitorización realizada en UCI en caso de reingreso.

3.5.11 Registro Holter de 7 días

Registro Holter de 7 días: horas de monitorización Holter. No todos los pacientes pudieron mantener durante 7 días el registro Holter. Fue el caso de pacientes con agitación severa, reingreso urgente en UCI o exitus.

3.5.12 Tiempo total de monitorización

Es el resultado en días del tiempo de monitorización en UCI, más el tiempo de registro Holter. Establecemos tres grupos: < 7 días, de 7 a 10 días o más de 10 días de monitorización.

3.6 Procesamiento de los datos

Los datos obtenidos fueron procesados en el programa informático IBM SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc, Chicago, ILL).

3.7 Análisis estadístico y gráfico de los datos

Las variables numéricas se presentan en forma de media \pm desviación estándar, mientras que las variables discretas se resumen mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado como método para comparar las medias y tantos por ciento de las distintas variables cualitativas.

Previo al análisis de las variables continuas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar el tipo de distribución. En los casos de distribución normal se utilizó la prueba de T de Student para comparar las medias de dos muestras independientes. En el caso de variables que seguían una distribución no normal, se utilizó el estadístico U. de Mann Withney para la comparación de las medianas de dos muestras independientes.

A su vez, se llevó a cabo un análisis de comparación de medias para múltiples variables. En las que seguían una distribución normal se utilizó el ANOVA de un factor, mientras que en aquellas que seguían una distribución no normal se realizó la prueba H de Kruskal-Wallis. En caso de desigualdad de varianzas se utilizó la prueba de Welch.

Se elaboró un modelo de regresión logística multivariable para los factores de riesgo que predecían la FAP de nueva aparición. Las asociaciones de valores predictivos independientes con la FA en el modelo final se expresaron mediante la odds ratio con su IC del 95%.

En algunas variables como el valor de TnT us en el preoperatorio, se determinó un punto de corte mediante la creación de curvas ROC que permitió aumentar la rentabilidad del estudio de regresión.

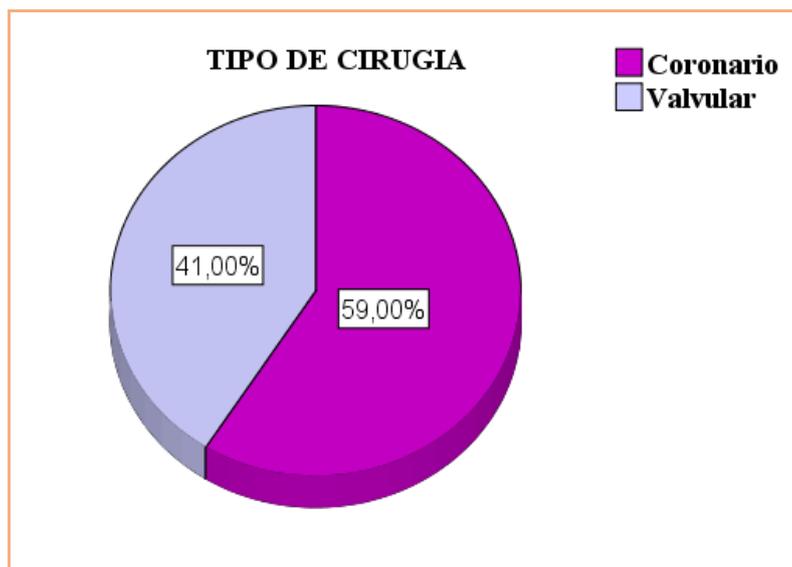
Se realizaron análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre la concentración plasmática de FvW y la fibrosis miocárdica en los tejidos obtenidos. Se consideró fibrosis alta, cuando el grado de infiltración de tejido conectivo fue de 2 o 3 con tricrómico de Masson. La prueba de Chi-cuadrado se realizó para la evaluación de inmunotinción la de FvW en los tejidos, dependiendo del tipo de pacientes. Se realizaron análisis de regresión logística para explorar posibles asociaciones. El análisis de regresión lineal se llevó a cabo para el estudio del valor pronóstico de alto grado en inmunotinción de FvW. Todos los valores de $p < 0,05$ se aceptaron como estadísticamente significativo.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados generales

Este estudio comprende una cohorte de 100 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica o de sustitución valvular aórtica, durante el periodo comprendido entre noviembre de 2010 y marzo de 2012, en el servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Virgen de la Arrixaca. Todos ellos presentaban los criterios de inclusión requeridos en el estudio. En la figura 2 se observa la distribución de frecuencias según el tipo de cirugía. El número de pacientes con revascularización coronaria aislada fue más elevado (59 casos).

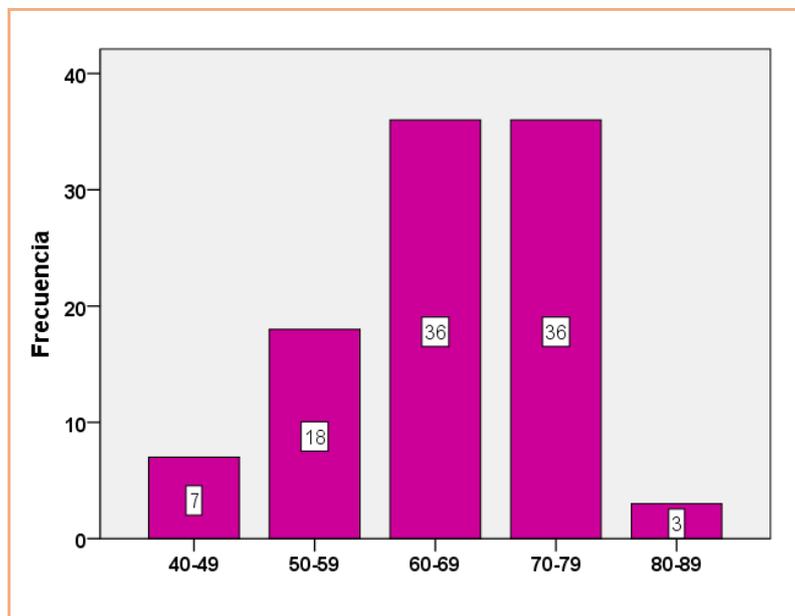
FIGURA 2. Tipo de cirugía.



4.2 Características de los pacientes

La edad media de los pacientes operados fue de $65,14 \pm 9,54$ años. La distribución de los pacientes por grupo de edad se muestra en la figura 3.

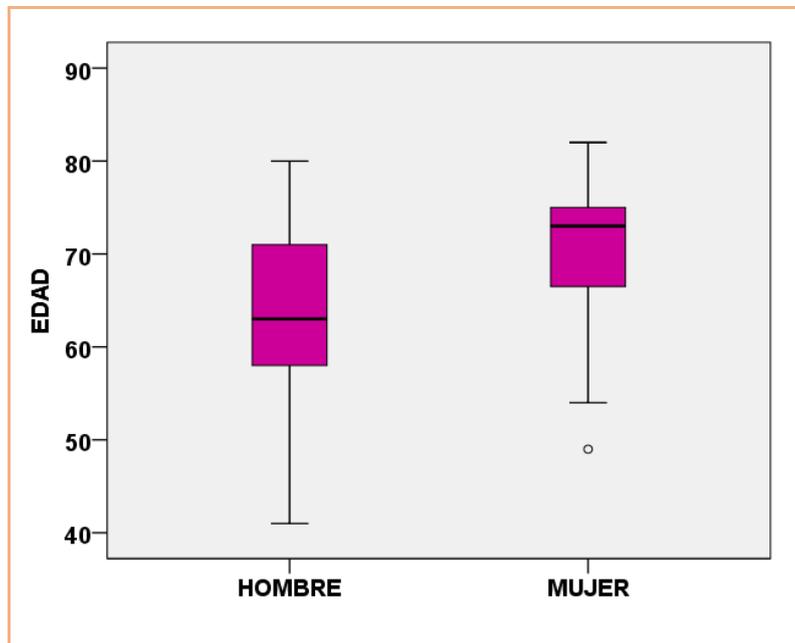
FIGURA 3. Distribución de los pacientes por grupos de edad.



De los 100 pacientes estudiados, 77 eran hombres (77%) y 23 mujeres (23%). La ratio entre hombres y mujeres fue de 3,3:1.

Entre los pacientes intervenidos, la edad media de los hombres fue de $63,88 \pm 9,45$ años (rango: 41 a 80 años) y la edad media de las mujeres fue del $70,49 \pm 8,31$ (rango: 49 a 82 años), figura 4.

FIGURA 4. Medias de edades por sexo.



Del total de pacientes de este estudio el 29% presentaba antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.

El peso medio de los pacientes intervenidos fue de $78,1 \pm 11,2$ Kg (rango: 48-106 Kg). La altura media era de $1,64 \pm 0,08$ m (rango: 1,44-1,86 m). La media del índice de masa corporal fue de $29,0 \pm 4,0$ Kg/m² (rango: 20,2-40,6 Kg/m²). A su vez, la media de la superficie corporal de estos pacientes fue del $1,84 \pm 0,16$ m² (rango 1,43-2,29 m²), tabla 8.

TABLA 8. Medidas antropométricas.

| | Kilogramos/Gramos | Centímetros | IMC | SC m ² |
|--------------------------|-------------------|-------------|-------|-------------------|
| N | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Media | 78,12 | 164,28 | 29,05 | 1,84 |
| Desviación típica | 11,21 | 8,88 | 4,01 | 0,16 |
| Rango | 58,000 | 42,00 | 20,38 | 0,86 |
| Mínimo | 48,00 | 144,00 | 20,24 | 1,43 |
| Máximo | 106,00 | 186,00 | 40,62 | 2,29 |

De los 100 pacientes que comprenden el estudio, el 70% presentaba antecedentes de hipertensión arterial, 65 de ellos tenían dislipemia, y el 47% eran diabéticos, todos de tipo 2. El 80% de los pacientes diabéticos recibían tratamiento con ADOS y a su vez, 12 de ellos tenían una terapia combinada con insulina.

Los fumadores activos suponían un 23%. Los pacientes con una ingesta diaria de alcohol elevada fueron de un 8% (tabla 9).

Un 13% de los pacientes del estudio habían presentado algún episodio de insuficiencia cardiaca con anterioridad a la cirugía. El 8% tenía antecedentes de EPOC según su dossier clínico, porcentaje que aumentaba al 17% en base a los datos de espirometría.

TABLA 9. Factores de riesgo cardiovascular.

| | N | % |
|-------------------|----|----|
| HTA | 70 | 70 |
| Dislipemia | 65 | 65 |
| DM | 47 | 47 |
| Tabaquismo | 23 | 23 |
| Alcohol | 8 | 8 |

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño se halló en un 8% de los casos (8 pacientes). La presencia de ACV y arteriopatía periférica de miembros inferiores fue del 9 y 7% respectivamente (9 y 7 pacientes). La enfermedad tiroidea suponía un 6% (6 casos) con igual frecuencia de hipertiroidismo e hipotiroidismo.

Del total de pacientes estudiados, el 63% (63 casos) tenían antecedente de cardiopatía isquémica.

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica que llevaban al menos un stent coronario con anterioridad al procedimiento fue del 22% (13 pacientes).

4.3 Escalas de riesgo

La mediana de Euroscore logístico de los pacientes estudiados fue de 2,6 (percentiles 25, 75: 1,6; 4,3).

La mediana en la escala de riesgo de Parsonnet logístico fue de 4,9 (percentiles 25, 75: 2,4; 9,9).

Al dividir la escala de riesgo Euroscore logístico según la descripción realizada previamente, el 97% de los pacientes intervenidos tendrían un bajo riesgo, el 2% un riesgo moderado y el 1% restante un riesgo elevado, con mortalidad superior al 20%.

4.4 Fármacos prescritos

4.4.1 Antidiabéticos orales. Metformina

El 21% de los pacientes intervenidos recibían metformina previamente a la cirugía. De estos, 11 pertenecían al grupo de pacientes intervenidos de revascularización miocárdica (grupo 1) y 10 al grupo de cirugía de recambio valvular aórtico (grupo 2).

4.4.2 Antiagregantes. Anticoagulantes

En el grupo 1, el 96,6% (57 pacientes) tomaban AAS, mientras que en el grupo 2 este porcentaje se redujo a 41,5% (17 pacientes). De los pacientes en tratamiento con AAS, 17 (29,8%) en el grupo 1 y 2 (11, %) en el grupo 2 lo estaban recibiendo en el último mes previo a la cirugía.

En el grupo 1, el 74,6% (44 pacientes) tomaba clopidogrel, mientras que en el grupo 2 este porcentaje fue del 14,6% (6 pacientes). De los pacientes en tratamiento con clopidogrel, 18 (40,9%) en el grupo 1 y 1 (16,7%) en el grupo 2 lo estaban recibiendo en el último mes previo a la cirugía.

En el mes previo a la cirugía, 26 pacientes (26%) habían recibido tratamiento con heparina, 25 de ellos en el grupo 1 y uno sólo en el grupo 2.

4.4.3 Betabloqueantes

Dentro del grupo 1, 39 pacientes (66,1%) recibían beta bloqueantes desde hacía más de un mes antes de la cirugía. En el grupo 2, fueron 10 pacientes (24,4%) los tratados de forma crónica con beta bloqueantes.

En el mes previo a la cirugía, 18 pacientes (30,5%) en el grupo 1 y 2 (4,9%) en el grupo 2 recibieron tratamiento con beta bloqueantes.

4.4.4 Tratamiento antihipertensivo

Estaban en tratamiento crónico con IECAs, 24 pacientes (40,7%) en el grupo 1 y 10 pacientes (24,4%) en el grupo 2.

Se trataron de forma aguda con IECAS, 8 pacientes (13,6%) en el grupo 1. Ningún paciente intervenido de válvula aórtica fue tratado con IECA en el mes previo a la cirugía.

Estaban en tratamiento crónico con ARA II, 14 pacientes (23,7%) en el grupo 1 y 11 pacientes (26,8) en el grupo 2. Sólo un paciente coronario se trató de forma aguda con un ARA II.

El tratamiento crónico con calcioantagonistas se registró en 10 pacientes (16,9%) en el grupo 1 y 8 pacientes (19,5%) en el grupo 2.

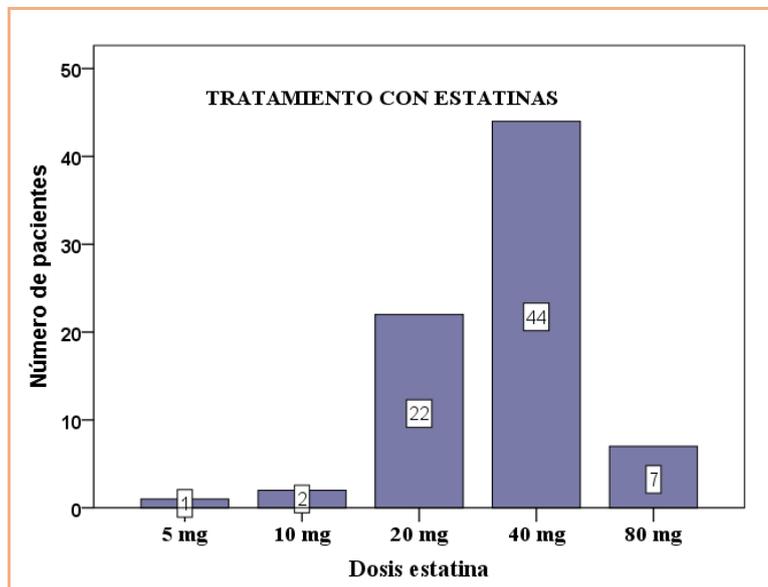
Se trataron de forma aguda con calcioantagonistas, 2 pacientes (3,4%) en el grupo 1 y un sólo paciente (2,4%) en el grupo 2.

La terapia crónica con diuréticos se registró en 15 pacientes (25,4%) en el grupo 1 y en 20 pacientes (48,8%) en el grupo 2. Se trataron de forma aguda 5 pacientes (8,5%) en el grupo 1 y 2 (4,9 %) en el grupo 2.

4.4.5 Tratamiento con estatinas

Fueron tratados de forma crónica con estatinas, 45 pacientes (76,3%) en el grupo 1 y 20 pacientes (48,8%) en el grupo 2. El análisis según dosis de estatina halló la mayor frecuencia para dosis de 40 mg (44%), figura 5.

FIGURA 5. Distribución de pacientes según dosis de estatina.



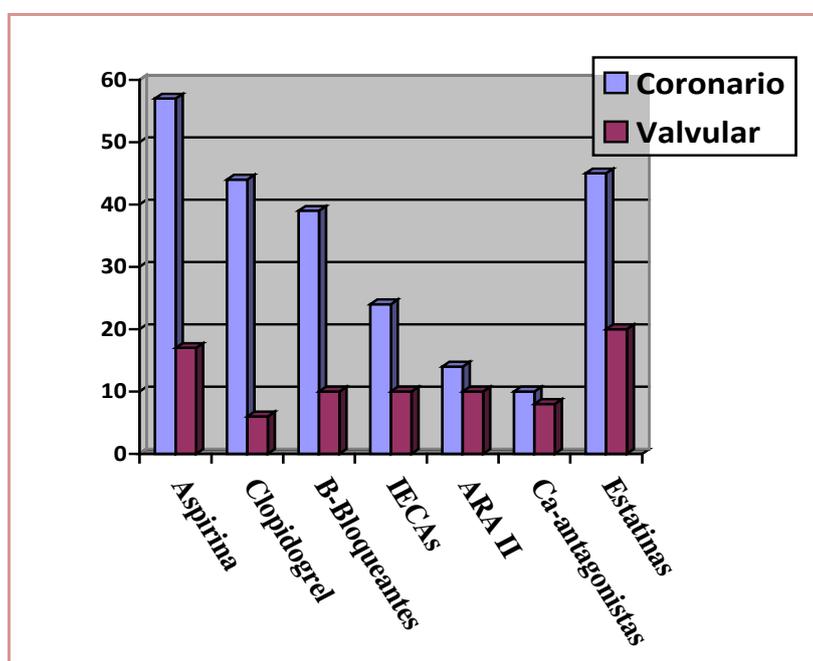
4.4.6 Tratamiento con nitratos

Se administraron nitratos de forma crónica en 18 pacientes (30,5%) del grupo 1 y en 2 pacientes (4,9%) del grupo 2, (fig. 6). En el último mes previo a la intervención se trataron con nitratos 17 pacientes (28,8%) del grupo 1 y 2 (4,9%) del grupo 2.

4.4.7 Tratamiento antiarrítmico

Se trataron con antiarrítmicos de clase I (por arritmias distintas a FA) antes de la cirugía 2 pacientes (2%) en el grupo 1 y un paciente (1%) en el grupo 2.

FIGURA 6. Distribución de frecuencias según tratamiento crónico.



4.5 Situación clínica

4.5.1 Clasificación NYHA

De los 100 pacientes intervenidos el 50% se encontraba en un grado II según la Clasificación de la New York Heart Association y 17 de ellos tenían un grado III.

Ningún paciente se clasificó en grado IV. En la tabla 10, se describe la distribución según grado de disnea previo a la cirugía.

TABLA 10. Distribución de pacientes según grado de la NYHA.

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje acumulado |
|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|
| NYHA I | 33 | 33,0 | 33,0 |
| NYHA II | 50 | 50,0 | 83,0 |
| NYHA III | 17 | 17,0 | 100,0 |
| | | | |
| Total | 100 | 100,0 | |

4.5.2 Clasificación ASA

Si nos referimos a la morbilidad previa del paciente operado según la clasificación ASA, hallamos un 60% de los 100 pacientes en grado III de dicha clasificación. La figura 7 muestra la distribución de los pacientes según grado de morbilidad.

4.5.3 Cardiopatía isquémica

Dentro de los pacientes con cardiopatía isquémica, el ángor inestable fue el más frecuente, con un 51% de los casos (31 pacientes). Sin embargo el infarto agudo con onda Q solo representó el 1,6% de los casos (1 paciente), figura 8.

FIGURA 7. Distribución de pacientes según riesgo anestésico.

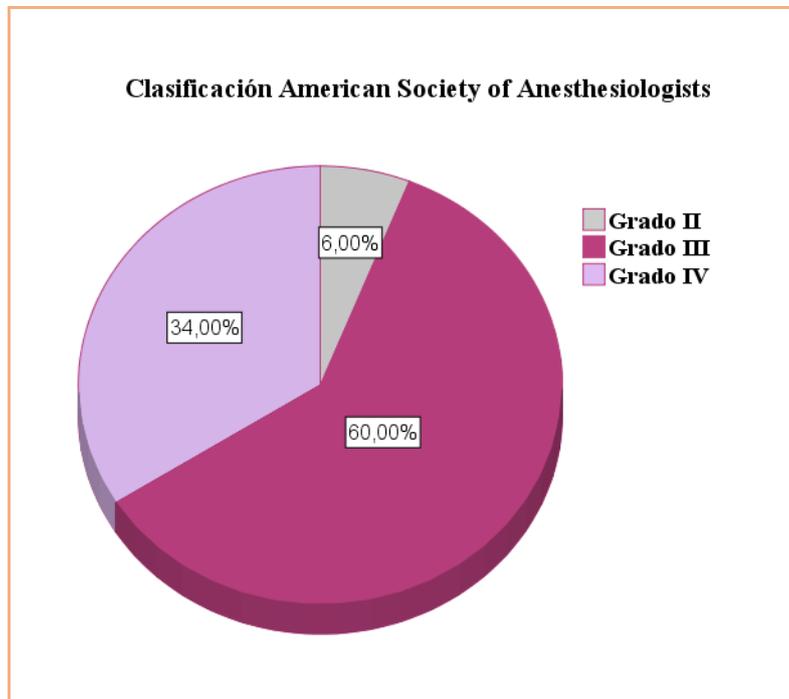
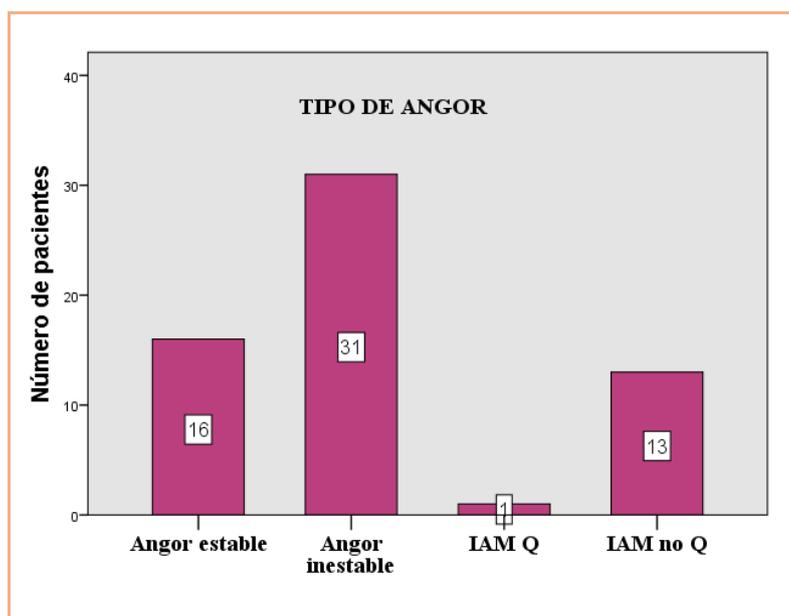


FIGURA 8. Distribución de pacientes según tipo de cardiopatía isquémica.



4.6 Ecocardiografía

El rango promedio de FEVI de los pacientes intervenidos de revascularización coronaria fue 47,3 y en los pacientes operados de recambio valvular aórtico, 55,2. Los diámetros sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo y los volúmenes de aurícula izquierda fueron mayores en pacientes coronarios (tabla 11).

Un 30% de los pacientes intervenidos presentaba un grado leve de insuficiencia aórtica.

TABLA 11. Parámetros ecocardiográficos.

| | Coronarios | Valvulares |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|
| Variables | Media \pm D. típica | |
| DDVI (mm) | 48,5 \pm 8,8 | 46,3 \pm 7,4 |
| DSVI (mm) | 32,2 \pm 9,0 | 29,7 \pm 8,9 |
| DAI (mm) | 40,0 \pm 5,8 | 41,6 \pm 5,8 |
| VAI (ml) | 59,8 \pm 6,1 | 61,5 \pm 13,9 |
| IVAI (ml/m²) | 33,2 \pm 3,1 | 34,7 \pm 6,9 |
| Onda E (cm/s) | 71,4 \pm 17,3 | 83,2 \pm 27,1 |
| Onda A (cm/s) | 78,9 \pm 20,0 | 95,9 \pm 30,1 |

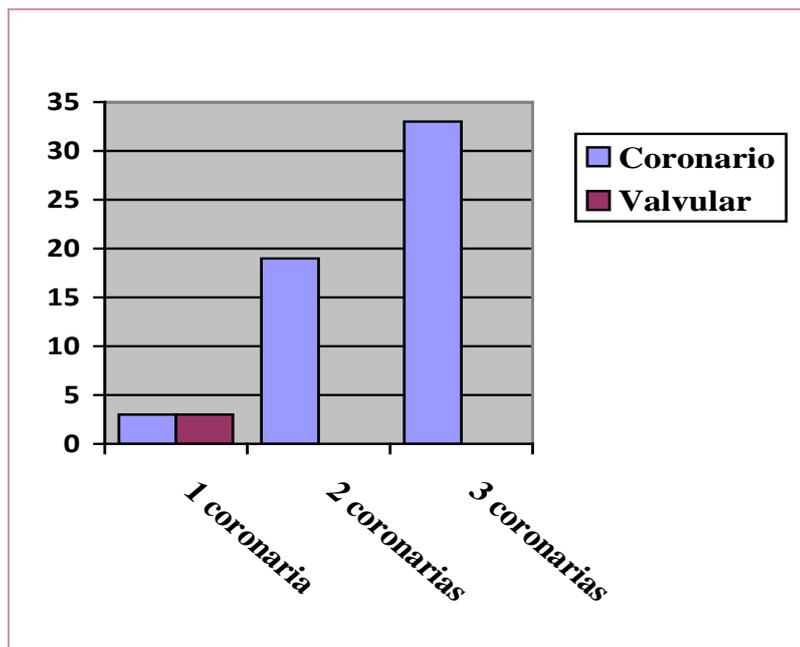
Presentaron HTP (superior a 35 mmHg), 5 pacientes del grupo 1 (8,6%) y 4 pacientes (9,8%) del grupo 2.

4.7 Coronariografía

4.7.1 Número de lesiones coronarias

El análisis de frecuencias según el número de lesiones coronarias mostró un predominio de lesiones de 2 y 3 vasos en el grupo 1 (pacientes isquémicos), (fig. 9), mientras que en el grupo 2 (pacientes valvulares), sólo 3 pacientes tuvieron lesiones coronarias de un vaso.

FIGURA 9. Distribución de pacientes según número de coronarias con lesión superior al 70%.



4.7.2 Lesión significativa de tronco coronario izquierdo

Casi un 60% de los casos con cirugía coronaria (35 pacientes) presentaba una lesión significativa del tronco coronario izquierdo.

4.8 Intervención quirúrgica

4.8.1 Grado de revascularización

De los pacientes con cirugía coronaria, la revascularización fue completa en el 55,9% de los casos (33 pacientes) e incompleta en un 44,1% (26 pacientes).

4.8.2 Tipo de injerto para revascularización coronaria

4.8.2.1 Injerto de arteria mamaria interna

En el 93.3% de los casos (45 pacientes) con cirugía coronaria se utilizó al menos una arteria mamaria interna para la revascularización, mientras que en un 17% (10 pacientes) se utilizaron las dos arterias mamarias.

4.8.2.2 Injerto de arteria radial

En un 15,1% de los casos (9 pacientes) del grupo 1, se utilizó la arteria radial para la revascularización miocárdica.

4.8.2.3 Injerto de vena safena

La mediana de número de injertos de vena safena fue de 1 (33 de los pacientes coronarios, 55,9 %). El número máximo de injertos con vena safena fue de dos.

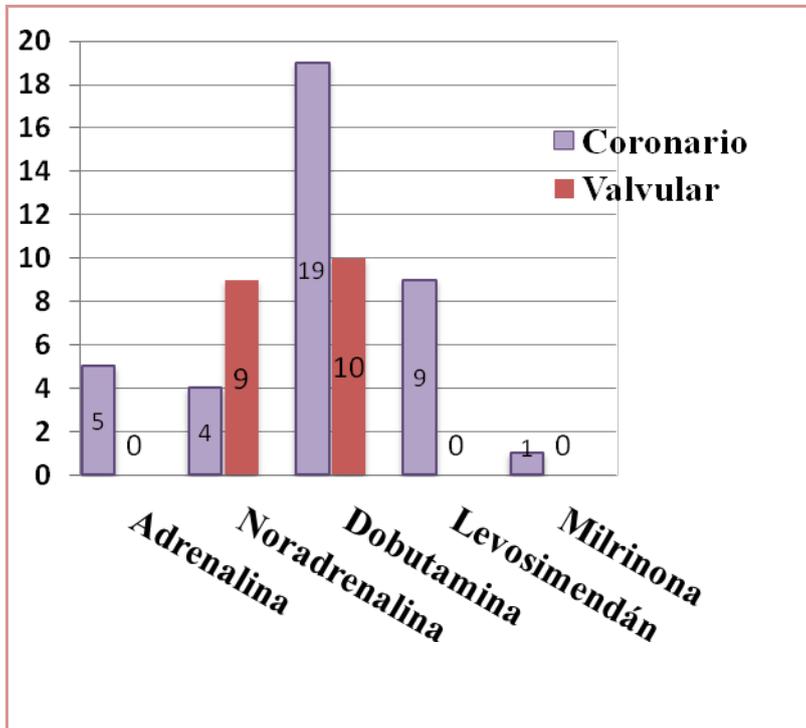
4.8.3 Uso de balón de contrapulsación intraaórtico

El balón de contrapulsación intraaórtico fue usado en el 2% (2 pacientes) de los casos en el perioperatorio, ambos fueron pacientes coronarios.

4.8.4 Uso de inotrópicos

Un 47,5% de los casos de cirugía coronaria (28 pacientes) precisó el uso de inotrópicos intraoperatorios, mientras que en la cirugía valvular fue de 41,5% (17 pacientes). En algunos pacientes se utilizaron varios inotrópicos. El inotrópico usado con más frecuencia fue la dobutamina (29%) y el menos usado la milrinona (1%), (fig. 10).

FIGURA 10. Uso de inotrópicos según tipo de cirugía.



4.8.5 Uso de antiarrítmicos intraoperatorios

El uso de antiarrítmicos (lidocaína) tras circulación extracorpórea fue del 69%.

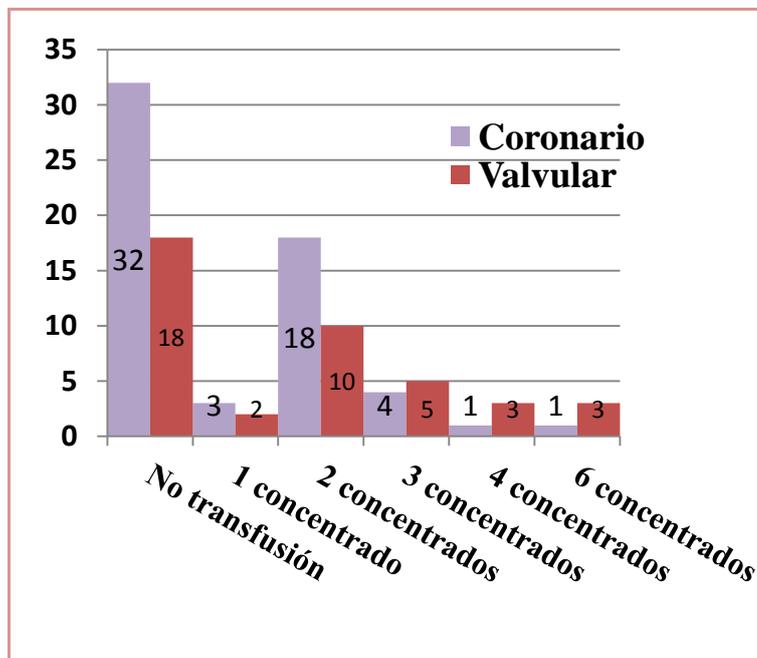
4.8.6 Tipo de prótesis valvular aórtica

De un total de 41 recambios valvulares, 21 de ellos (51%), corresponden a sustitución valvular aórtica por prótesis mecánica.

4.8.7 Transfusión de concentrados de hematíes

Fueron transfundidos 27 pacientes coronarios (45,8%) y 23 pacientes valvulares (56,1%). Un 28% precisó 2 concentrados de hematíes. En el grupo 1, el 30,5% de los casos (18 pacientes) fueron tratados con 2 concentrados de hematíes y en el grupo 2, el 24,4% (10 pacientes), figura 11.

FIGURA 11. Distribución de pacientes según número de concentrados de hematíes transfundidos.



4.9 Evolución

4.9.1 IAM perioperatorio

El 10% de los casos (10 pacientes) sufrió un IAM perioperatorio. Los pacientes coronarios sufrieron IAM en un 11,9% (7 casos), mientras que los valvulares representaron un 7,3%.

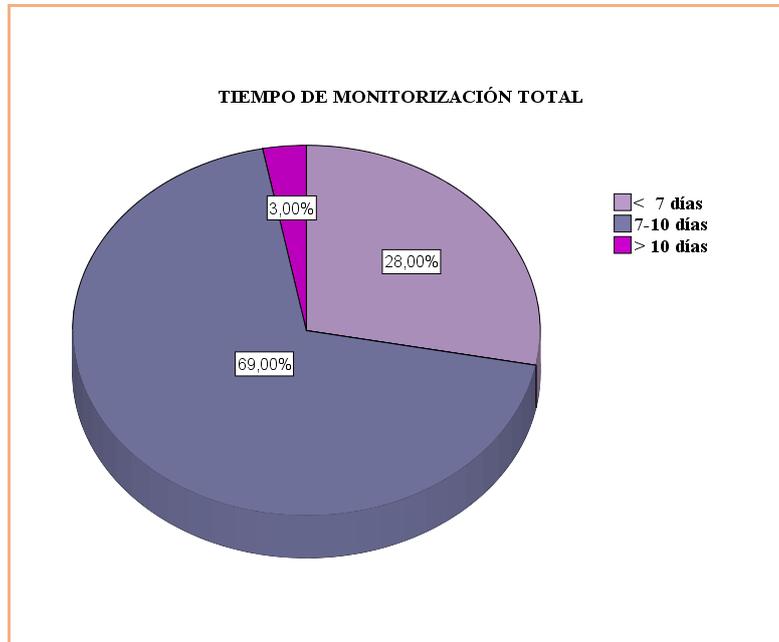
4.9.2 Reintervención por sangrado

La mediana de sangrado postquirúrgico fue de 580 ml con percentiles 25, 75 de 400 y 900 ml respectivamente. Se reintervinieron un 9% de los pacientes por sangrado excesivo, 7 de ellos valvulares (17,1%) y 2 coronarios (3,4%).

4.9.3 Tiempo de monitorización electrocardiográfica

Se establecieron tres grupos según el tiempo de monitorización total. El 69% de los casos (69 pacientes) estuvo monitorizado durante al menos 7 días. Este grupo de pacientes tuvo una media de registro Holter de 6,3 días (150,5 horas). El 28% (28 pacientes) se monitorizó durante menos de 7 días; en este grupo la media de registro Holter fue de 3,1 días (74,4 horas). Sólo el 3% fue monitorizado durante más de 7 días, (fig. 12).

Respecto a la monitorización Holter, la media de tiempo de registro válido para su interpretación fue de $130,96 \pm 46,01$ horas (rango: 0-168 horas).

FIGURA 12. Distribución de pacientes según tipo de monitorización.

4.9.4 Aparición de eventos

4.9.4.1 Fibrilación auricular sostenida precoz

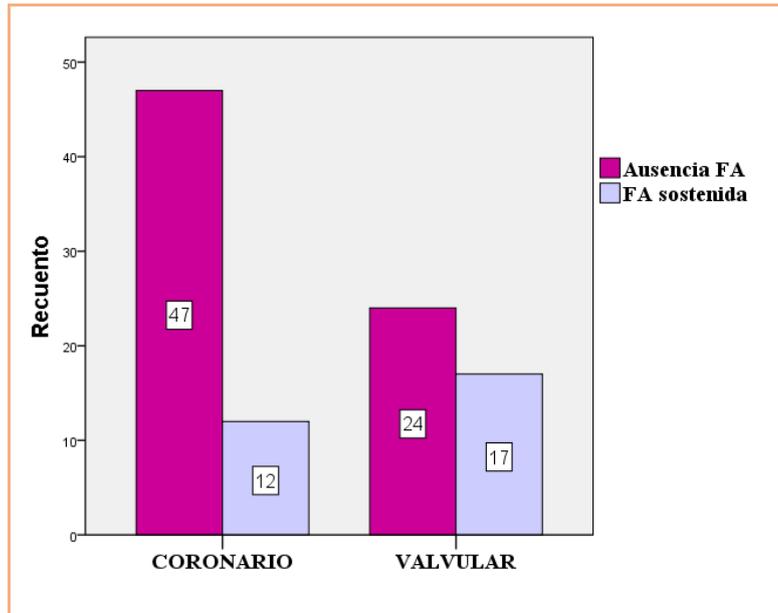
El 13% de los pacientes intervenidos presentó FA sostenida durante su estancia en UCI en las primeras 48 horas de postoperatorio. La distribución según grupos fue del 14,6% (6 pacientes) en valvulares y del 11,9% (7 pacientes) en coronarios.

4.9.4.2 Fibrilación auricular sostenida global

El 29% de los pacientes operados desarrolló FA sostenida (consideramos tanto los pacientes con FA precoz como los diagnosticados en planta o por registro Holter). Los pacientes coronarios presentaron FAP en un 20,34% (12/59 pacientes), mientras que en los pacientes valvulares fue del 41,46% (17/41 pacientes).

La distribución del número de casos con FA sostenida según el tipo de cirugía se muestra en la siguiente figura (fig. 13).

FIGURA 13. Número de casos con FA sostenida según el tipo de cirugía.



La mediana de la duración del episodio más prolongado fue de 8 horas (percentiles 25, 75 de 5 y 15 horas respectivamente). La media de la frecuencia cardiaca previa al episodio fue de $86,2 \pm 16,0$ lpm. Mientras que la media de la frecuencia cardiaca durante el episodio de FA sostenida fue de $127,9 \pm 23,5$ lpm (rango: 80-175 lpm).

4.9.4.3 Fibrilación auricular clínica

Un 69 % de los casos (20/29 pacientes) presentaron síntomas y signos en relación al episodio arrítmico.

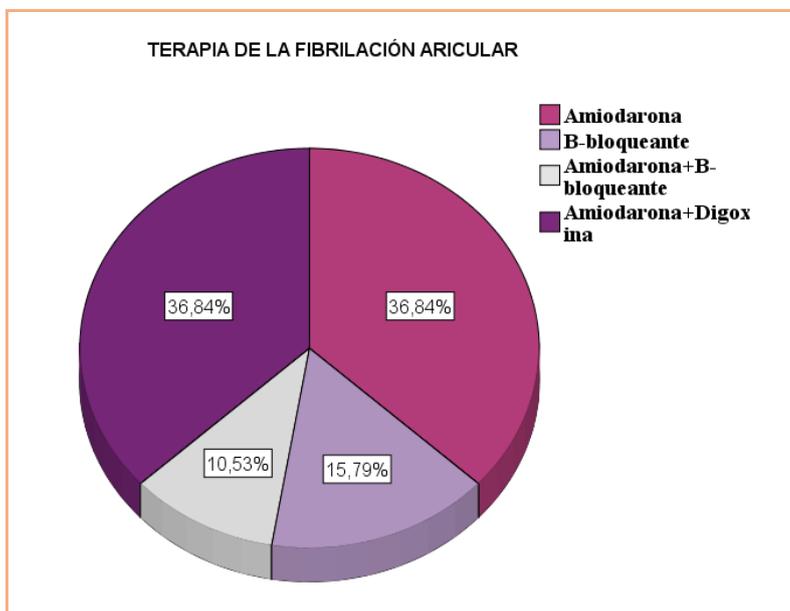
4.9.4.4 ACV

En ninguno de los grupos quirúrgicos evaluados se registraron episodios de ACV en el postoperatorio.

4.9.5 Tratamiento de la fibrilación auricular

El 67,9% de todos los pacientes con episodio sostenido de FA, llegaron a recibir tratamiento antiarrítmico para control del mismo. Casi el 74% de los pacientes fueron tratados con amiodarona \pm digoxina (fig. 14). La digoxina se añadió en la mitad de los pacientes tratados con amiodarona (36,84%).

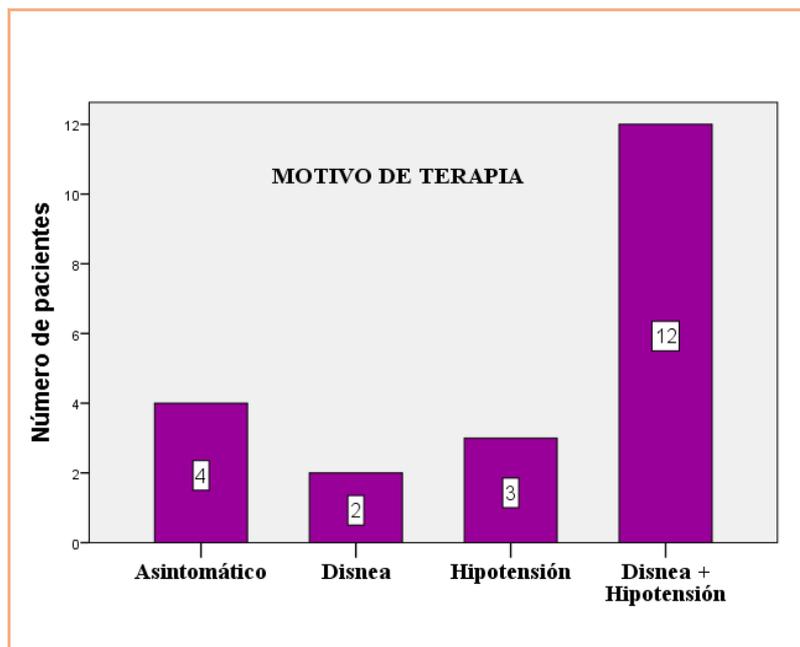
FIGURA 14. Distribución de pacientes según terapia para FA.



Un 15,8% fue tratado con betabloqueantes y en el 10,5% de los casos, se asociaron betabloqueantes y amiodarona. El resto no fue tratado debido a su buena tolerancia clínica y diagnóstico a posteriori mediante lectura del Holter.

La clínica más frecuente que motivó el tratamiento de la FA fue la aparición de disnea junto con hipotensión (57,1%). La disnea aislada sólo se halló en 2 pacientes (9,5%), figura 15.

FIGURA 15. Distribución de pacientes según clínica de FA.



El 10,3% de los pacientes con FA necesitaron cardioversión eléctrica para su control, 2 pacientes coronarios (16,7%) y 1 valvular (5,9%). La terapia antiarrítmica, tanto farmacológica como eléctrica consiguió alcanzar el ritmo sinusal en el 100% de los casos.

4.9.6 Exitus

La mortalidad del total de pacientes del estudio fue del 4%. Tres de los pacientes fueron coronarios (5,1%) y 1 valvular aórtico (2,43%).

4.10 Análisis estadístico de eventos

4.10.1 Fibrilación auricular

Análisis univariante

El análisis mediante la prueba de Chi-cuadrado del evento FA sostenida según el sexo, encontró diferencias significativas ($p = 0,002$) para el sexo femenino.

Las tablas de contingencia para “FA sostenida” y “tipo de cirugía” mostraron diferencias significativas ($p = 0,044$). Los pacientes operados de estenosis aórtica severa tienen mayor aparición de FA sostenida en el postoperatorio, (tabla 12).

TABLA 12. Fibrilación auricular y tipo de cirugía.

| | Ausencia de FA sostenida | | FA sostenida | | p |
|-----------|--------------------------|-------|--------------|-------|--------------|
| Coronario | 47 | 79,7% | 12 | 20,3% | 0,027 |
| Valvular | 24 | 58,5% | 17 | 41,5% | |

La comparación de medias mediante la T de Student encontró diferencias significativas para la edad ($p = 0,044$). Los pacientes sin FA tenían una media de edad de $63,9 \pm 9,8$ años, mientras que en los pacientes con FA fue de $68,1 \pm 8,4$ años.

El análisis mediante tablas de contingencia del grupo de FA sostenida y los distintos factores de riesgo cardiovascular (tabla 13) encuentra diferencias significativas para el grupo de cardiopatía isquémica familiar ($p = 0,05$) pero con una correlación negativa.

TABLA 13. Fibrilación auricular y factores de riesgo cardiovascular.

| | | Ausencia FA sostenida | | FA sostenida | | p |
|-----------------------------|---|-----------------------|-------|--------------|-------|--------------|
| Cardiopatía familiar | 0 | 46 | 64,8% | 25 | 35,2% | 0,050 |
| | 1 | 25 | 86,2% | 4 | 13,8% | |
| HTA | 0 | 23 | 76,7% | 7 | 23,3% | 0,478 |
| | 1 | 48 | 68,6% | 22 | 31,4% | |
| Dislipemia | 0 | 28 | 80% | 14 | 26,4% | 0,171 |
| | 1 | 43 | 66,2% | 15 | 31,9% | |
| Diabetes | 0 | 39 | 73,6% | 14 | 26,4% | 0,660 |
| | 1 | 32 | 68,1% | 15 | 31,9% | |
| Tabaco | 0 | 53 | 68,8% | 24 | 31,2% | 0,443 |
| | 1 | 18 | 78,3% | 5 | 21,7% | |
| Etilismo | 0 | 64 | 69,6% | 28 | 30,4% | 0,432 |
| | 1 | 7 | 87,5% | 1 | 12,5% | |

Analizando nuevamente mediante la prueba Chi-cuadrado la existencia de diferencias significativas entre este grupo y el grupo formado por los pacientes con episodios previos de insuficiencia cardiaca, no se hallaron diferencias significativas ($p = 0,514$).

También se analizó la existencia o no de significación estadística para los pacientes con un grado NYHA II o superior ($p = 0,010$). En los pacientes que padecen FAP son más frecuentes grados de NYHA \geq II con respecto a grado I (86,2 % vs 13,8%).

No se encontraron diferencias significativas entre los antecedentes médicos y la aparición del evento en ninguno de ellos, de manera que el evento FA sostenida se distribuye por igual en los diferentes grupos, (tabla 14).

TABLA 14. Chi-cuadrado: antecedentes médicos y FAP.

| | Grupos | Ausencia de FA | | FA sostenida | | p |
|----------------------------|-----------------|----------------|-------|--------------|-------|-------|
| EPOC | 0 | 66 | 71,7% | 26 | 28,3% | 0,688 |
| | 1 | 5 | 62,5% | 3 | 37,5% | |
| SAOS | 0 | 67 | 72,8% | 25 | 27,2% | 0,225 |
| | 1 | 4 | 50% | 4 | 50% | |
| ACV | 0 | 65 | 71,4% | 26 | 28,6% | 0,716 |
| | 1 | 6 | 66,7% | 3 | 33,3% | |
| ARTERIOPATIA | 0 | 65 | 68,9% | 28 | 30,1% | 0,670 |
| | 1 | 6 | 85,7% | 1 | 14,3% | |
| ENFERMEDAD TIROIDEA | No | 69 | 73,4% | 25 | 26,6% | 0,111 |
| | Hipertiroidismo | 1 | 33,3% | 2 | 66,7% | |
| | Hipotiroidismo | 1 | 33,3% | 2 | 66,7% | |

Aplicando la prueba Chi-cuadrado para el análisis estadístico del evento y el tratamiento prescrito previo a la cirugía, se hallaron diferencias significativas al analizar el tratamiento crónico con betabloqueantes ($p = 0,028$). La incidencia de FA en los pacientes con betabloqueantes en el preoperatorio fue del 18,4% frente al 39,2% en los pacientes sin betabloqueantes. El tratamiento crónico con betabloqueantes disminuiría el número de eventos de FA sostenida.

Este análisis incluyó el tratamiento previo con estatinas, pero no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,29$).

Lo mismo ocurrió en el Chi-cuadrado para la variable tratamiento crónico con metformina ($p = 0,596$).

El análisis mediante tablas de contingencia para los distintos tipos de cardiopatía isquémica halló diferencias muy significativas ($p = 0,005$) en el caso de los pacientes con ángor estable pero con una correlación negativa. Los pacientes con ángor estable padecen menos FAP.

La prueba de Chi-cuadrado aplicada a los grupos según el uso de amins intraoperatorias, halló significación estadística ($p = 0,045$). Los pacientes que precisan amins en quirófano aumentan los eventos de FA sostenida (tabla 15).

Las tablas de contingencia se aplicaron en los distintos grupos según el tipo de prótesis aórtica implantada, IAM perioperatorio y reintervención quirúrgica. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de ellos para el evento de FA sostenida ($p > 0,05$).

TABLA 15. Fibrilación auricular y amins intraoperatorias.

| | Grupos | Ausencia de FA | FA sostenida | p |
|-------------------------|--------|----------------|--------------|--------------|
| Aminas | 0 | 44 80% | 11 20% | 0,045 |
| intraoperatorias | 1 | 27 60% | 18 40% | |

Se analizó la aparición del evento FA sostenida postoperatoria según la escala de riesgo. El análisis mediante la prueba T de Student encuentra diferencias muy significativas entre los grupos fibrilación auricular sostenida y la escala de riesgo Parsonnet aditivo ($p < 0,004$). En los pacientes sin FAP la media de Parsonnet aditivo fue de $8,52 \pm 6,58$ frente a $13,14 \pm 7,19$ para los pacientes con FAP.

Considerando el resto de las escalas y siguiendo un análisis mediante la U de Mann-Whitney (para variables de distribución no normal), hallamos tendencia a la significación en la escala Euroscore logístico ($p = 0,067$). El rango promedio para los pacientes que desarrollaron FA en el postoperatorio fue del 58,83 frente al 47,10 en caso contrario.

Se realizó un análisis de varianza (Anova de un factor) sobre las variables continuas de laboratorio con distribución normal y se encontró diferencias significativas en el caso de “HDL preoperatorio” y “neutrófilos postoperatorio”. Los valores de p fueron de 0,008 y 0,017 respectivamente (tabla 16). Los pacientes con mayores cifras de HDLc tienen más FAP.

TABLA 16. Fibrilación auricular y datos de laboratorio.

| | AUSENCIA FA | | FA | | p |
|------------------------|-------------|------|-------|------|--------------|
| | Media | ±DS | Media | ±DS | |
| CT pre (mg/dl) | 162,6 | 49,3 | 171,5 | 47,9 | 0,410 |
| CT post (mg/dl) | 90,7 | 27,0 | 96,8 | 36,7 | 0,362 |
| HDL pre (mg/dl) | 40,3 | 10,9 | 47,2 | 12,9 | 0,008 |
| HDL post (mg/dl) | 28,0 | 7,9 | 30,5 | 10,7 | 0,202 |
| LDL pre (mg/dl) | 95,2 | 41,3 | 100,9 | 43,7 | 0,543 |
| K pre (mmol/l) | 4,3 | 0,4 | 4,2 | 0,4 | 0,082 |
| K post (mmol/l) | 4,4 | 0,4 | 4,3 | 0,4 | 0,578 |
| Hb pre (g/dl) | 14,0 | 1,5 | 13,6 | 1,4 | 0,145 |
| Hb post (g/dl) | 10,7 | 1,2 | 10,7 | 1,6 | 0,756 |
| GB pre (x1000/μl) | 7,5 | 2,0 | 7,2 | 1,6 | 0,467 |
| GB post (x1000/μl) | 13,7 | 4,2 | 14,7 | 3,8 | 0,279 |
| N pre (%) | 54,7 | 7,9 | 56,4 | 8,8 | 0,343 |
| N post (%) | 83,4 | 5,4 | 86,3 | 5,3 | 0,017 |
| L pre (%) | 32,5 | 7,8 | 31,4 | 8,7 | 0,519 |
| Cr pre (mg/dl) | 0,9 | 0,2 | 0,9 | 0,2 | 0,060 |
| Cr post (mg/dl) | 1,1 | 0,3 | 1,0 | 0,3 | 0,588 |
| Ác. úrico (mg/dl) | 6,4 | 1,7 | 6,0 | 1,7 | 0,238 |
| Ác. úrico post (mg/dl) | 5,3 | 1,5 | 5,0 | 1,3 | 0,375 |

CT: colesterol total; K: potasio; Hb: hemoglobina; GB: glóbulos blancos; N: neutrófilos; L: linfocitos; Cr: creatinina; Ác.úrico: ácido úrico.

La aplicación de la prueba de Welch debido a la desigualdad de varianzas a nivel de la variable HDL postoperatoria obtuvo parecido resultado que el ANOVA de un factor, es decir no existía significación estadística ($p = 0,265$).

Se analizaron las variables continuas de laboratorio que seguían una distribución no normal mediante la U de Mann-Whitney, y se encontraron diferencias significativas en el caso de la CK-MB postoperatoria, con $p = 0,026$ y rangos de 46,36 en pacientes sin FAP y 60,64 en los que tuvieron FA en el postoperatorio.

Se analizaron en su conjunto los datos de laboratorio descritos como influyentes en el remodelado intersticial mediante la H de Kruskal-Wallis por tratarse de variables de distribución no normal (tabla 17).

TABLA 17. Fibrilación auricular y datos de laboratorio.

| | Ausencia de FA | FA | p |
|--------------------------|----------------|-------|--------------|
| | Rango | Rango | |
| TnT us precirugía | 46,0 | 61,6 | 0,015 |
| TnT us postcirugía | 47,0 | 59,0 | 0,060 |
| IL-6 precirugía (pg/ml) | 50,0 | 53,0 | 0,590 |
| IL-6 postcirugía (pg/ml) | 52,0 | 48,1 | 0,590 |
| NTproBNP precirugía | 47,0 | 59,1 | 0,059 |
| NTproBNP postcirugía | 48,8 | 54,6 | 0,370 |
| PCR us precirugía | 49,6 | 52,8 | 0,608 |
| PCR us postcirugía | 53,3 | 43,7 | 0,133 |

Dentro de los resultados hay que destacar la significación de los valores elevados de TnT us antes de la cirugía. A su vez, la TnT us en el postoperatorio y el NT-proBNP en el preoperatorio tendrían tendencia a la significación con respecto a la aparición de FA en el postoperatorio.

El análisis univariante según los distintos tipos de inotropos no encontró significación estadística ($p > 0,05$), tabla 18.

TABLA 18. Fibrilación auricular según tipo de inotropo utilizado.

| | Grupos | Ausencia de FA | | FA sostenida | | p |
|----------------------|--------|----------------|-------|--------------|-------|-------|
| Adrenalina | 0 | 69 | 72,6% | 26 | 27,4% | 0,117 |
| | 1 | 2 | 40% | 3 | 60% | |
| Noradrenalina | 0 | 63 | 72,4% | 24 | 27,6% | 0,420 |
| | 1 | 8 | 61,5% | 5 | 38,5% | |
| Dobutamina | 0 | 53 | 74,6% | 18 | 25,4% | 0,208 |
| | 1 | 18 | 62,1% | 11 | 37,9% | |
| Levosimendan | 0 | 65 | 71,4% | 20 | 28,6% | 0,764 |
| | 1 | 6 | 66,7% | 3 | 33,3% | |
| Milrinona | 0 | 70 | 70,7% | 29 | 29,3% | 0,521 |
| | 1 | 1 | 100% | 0 | 0,0% | |

Se realizó un análisis lineal univariante para estudiar si el tipo de tratamiento crónico del paciente influía en los niveles de TnT us (tabla 19).

Previo a este análisis se identificaron los casos atípicos de la variable dependiente TnT us y fueron sustituidos por la mediana del grupo.

TABLA 19. Valores de TnT us según tipo de tratamiento crónico.

| TERAPIA | TIPO | MEDIANA/IC | p |
|------------------------|------|-------------------|--------------|
| AAS | 0 | 12,4 (8,5-19,2) | 0,568 |
| | 1 | 13,1 (7,6-21,1) | |
| Clopidogrel | 0 | 12,2 (7,7-19,0) | 0,143 |
| | 1 | 14,2 (8,7-22,7) | |
| Betabloqueantes | 0 | 13,2 (8,5-21,1) | 0,511 |
| | 1 | 12,3 (7,4-19,9) | |
| Estatinas | 0 | 10,6 (7,0-17,3) | 0,010 |
| | 1 | 14,0 (8,5-21,5) | |
| IECA | 0 | 13,0 (8,0-20,5) | 0,586 |
| | 1 | 12,3 (7,7 – 20,0) | |
| ARA II | 0 | 12,7 (7,4-20,1) | 0,801 |
| | 1 | 13,0 (9,3-21,0) | |
| Ca²⁺ | 0 | 12,4 (7,3-19,5) | 0,231 |
| Antagonistas | 1 | 14,4 (11,1-23,0) | |

Mediante el estadístico U de Mann Whitney se estudiaron las variables transfusión de hematíes y gramos de fibrinógeno. Se encontró significación estadística en ambas (p de 0,05 y 0,014 respectivamente) para la aparición de FA en el postoperatorio. Los pacientes más transfundidos y con menos gramos de fibrinógeno administrados tendrán más probabilidad de FAP.

El análisis de regresión logística univariado para la variable gramos de fibrinógeno mostró una $p = 0,017$, OR: 0.71, IC: 0,53-0,94.

Se estudió la asociación entre el tiempo de estancia (tanto en UCI como en planta) y la aparición de FA sostenida. Se hallaron diferencias significativas en ambas (p de 0,008 y 0,034 respectivamente). Los pacientes que sufrían FA sostenida permanecían más tiempo ingresados. El rango promedio de estancia en UCI de los pacientes sin FA en el postoperatorio fue de 46,0, mientras que en los pacientes con FAP fue de 61,6 ($p = 0,008$). El rango promedio de estancia en planta para los pacientes sin FAP fue de 46,6, mientras que en los pacientes con FAP fue de 60,1 ($p = 0,034$).

Análisis multivariante

El análisis multivariante mediante regresión logística ajustado a variables clínicas como la edad, sexo, IMC, HTA, dislipemia y diabetes, encontró significación estadística para las variables sexo femenino ($p = 0,032$) y la ausencia de terapia crónica con betabloqueantes ($p = 0,022$), tabla 20.

TABLA 20. Fibrilación auricular según variables clínicas.

| | OR (IC) | p |
|--------------------------|-------------------|--------------|
| Edad | 1,02 (0,97-1,08) | 0,398 |
| Sexo femenino | 0,29 (0,09-0,90) | 0,032 |
| IMC (kg/m ²) | 1,00 (0,88-1,14) | 0,950 |
| HTA | 0,93 (0,29-3,05) | 0,907 |
| Dislipemia | 2,20 (0,74-6,52) | 0,157 |
| Diabetes | 1,22 (0,47-3,19) | 0,689 |
| Cirugía | 0,55 (0,19-1,64) | 0,285 |
| No betabloqueante | 0,25 (0,07-0,82) | 0,022 |
| IECA | 2,47 (0,62-9,90) | 0,201 |
| ARAII | 3,02 (0,70-13,00) | 0,138 |
| Estatinas | 0,93 (0,21-4,21) | 0,929 |

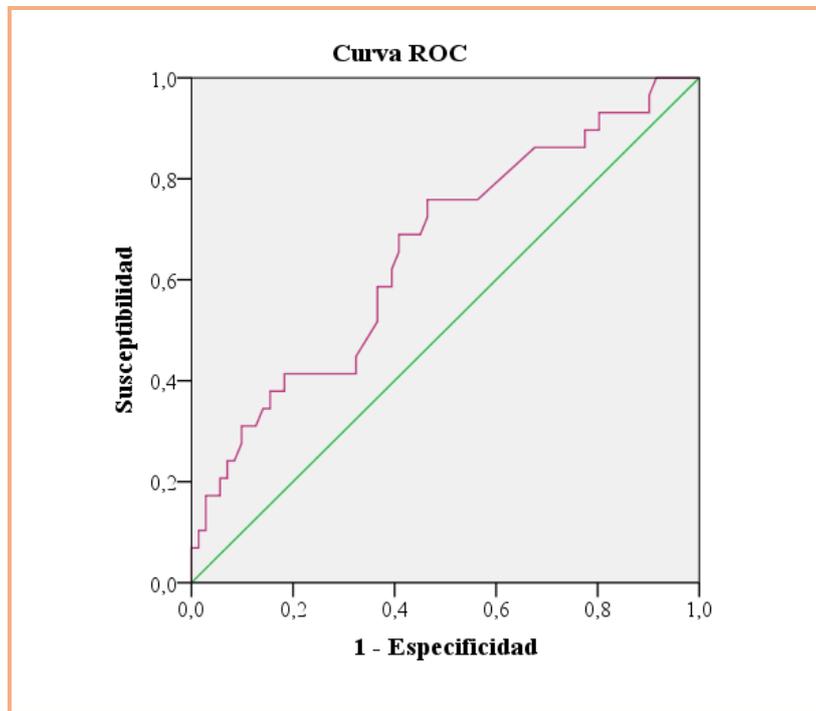
Si realizamos un análisis de regresión logística sobre los factores de riesgo cardiovascular, tras el ajuste por las variables edad, sexo e IMC se obtiene de nuevo significación para la variable “antecedentes de cardiopatía isquémica familiar” pero con un coeficiente B negativo (tabla 21).

TABLA 21. Regresión logística: Fibrilación auricular y factores de riesgo cardiovascular.

| | OR (IC) | p |
|--------------------------|-------------------|--------------|
| Edad | 1,02 (0,97-1,09) | 0,424 |
| Sexo femenino | 5,11 (1,55-16,80) | 0,007 |
| IMC (kg/m ²) | 0,99 (0,87-1,13) | 0,926 |
| Cardiopatía familiar | 5,16 (1,32-20,24) | 0,019 |
| HTA | 1,25 (0,37-4,25) | 0,725 |
| Dislipemia | 0,32 (0,09-1,04) | 0,057 |
| Diabetes | 0,87 (0,32-2,35) | 0,788 |
| Tabaquismo | 1,07 (0,29-4,02) | 0,919 |
| Alcohol | 3,80 (0,36-9,74) | 0,264 |

El análisis mediante curva ROC de los valores de TnT us en el preoperatorio objetivó la asociación con el desarrollo de FAP. El área bajo la curva fue de 0,66 (0,54-0,78) con valor de $p = 0,015$.

El mejor punto de corte fue 11,86 ng TnT us/L con una sensibilidad de 0,76 y una especificidad de 0,54. Estos resultados se reflejan en la figura 16 y tabla 22.

FIGURA 16. Fibrilación auricular y TnT us preoperatoria.

Por otro lado analizamos mediante curva ROC la asociación de los niveles de TnT us en el preoperatorio y la aparición de FA postquirúrgica según tipo de cirugía.

Los pacientes coronarios mostraron un área bajo la curva de 0,645 con un valor de $p = 0,123$. El mejor punto de corte fue de 12,73 ng/L con una sensibilidad de 0,67 y una especificidad del 0,62.

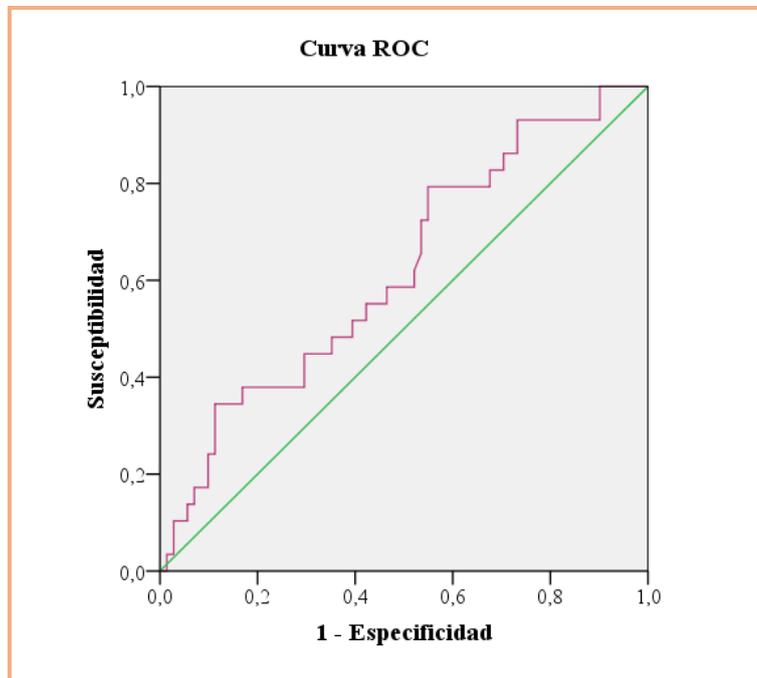
Por otro lado, los pacientes valvulares mostraron un área bajo la curva de 0,651 con un valor de $p = 0,104$. El mejor punto de corte fue de 12,93 ng/L con una sensibilidad de 0,71 y una especificidad del 0,54.

En el análisis multivariante, tras el ajuste por variables clínicas, incluyendo la escala Euroscore, valores de TnT us por encima del punto de corte y sexo femenino se asocian independientemente al desarrollo de FA.

TABLA 22. Análisis multivariante del evento FAP y TnT us preoperatoria.

| Variable | Multivariante | |
|--------------------------|------------------|--------------|
| | OR (IC 95%) | p |
| Edad | 1,01 (0,96-1,07) | 0,604 |
| Sexo femenino | 0,20 (0,06-0,65) | 0,007 |
| HTA | 0,80 (0,24-2,67) | 0,727 |
| DLP | 1,68 (0,54-5,25) | 0,369 |
| DM | 0,88 (0,32-2,41) | 0,808 |
| IMC (kg/m ²) | 1,03 (0,90-1,17) | 0,652 |
| Euroscore logístico | 1,07 (0,93-1,22) | 0,326 |
| TnTus pre > 11.86 ng/L | 3,6 (1,18-11,04) | 0,024 |

Se analizaron mediante curvas ROC los valores de PCR, IL-6 y NT-proBNP. En los dos primeros los valores de p fueron 0,608 y 0,590 respectivamente. El NT-proBNP en el preoperatorio mostró tendencia a la asociación con el desarrollo de FAP. El área bajo la curva fue 0,62 (0,50-0,74) con valor de p = 0,059. El mejor punto de corte fue 203 pg/ml con una sensibilidad de 72% y una especificidad del 47% (fig. 17).

FIGURA 17. Curva ROC: fibrilación auricular y NT-proBNP preoperatorio.

Por otro lado analizamos mediante curva ROC la asociación de los niveles de NT-proBNP en el preoperatorio y la aparición de FAP según tipo de cirugía.

Los pacientes coronarios mostraron un área bajo la curva de 0,652 con un valor de $p = 0,107$. El mejor punto de corte fue de 190 pg/ml, con una sensibilidad de 0,75 y una especificidad del 0,53.

Sin embargo, los pacientes valvulares mostraron un área bajo la curva de 0,520 con un valor de $p = 0,832$.

El análisis de regresión logística tras ajuste por variables clínicas (tabla 23), no mostró asociación entre los niveles de NT-proBNP antes de la cirugía y el desarrollo de FAP ($p = 0,250$).

TABLA 23. Regresión logística: FAP y NT-proBNP antes de la cirugía.

| | OR (IC) | p |
|--------------------------|-------------------|--------------|
| Edad | 1,03 (0,97-1,08) | 0,360 |
| Sexo femenino | 3,95 (1,30-11,99) | 0,015 |
| HTA | 1,14 (0,36-3,69) | 0,823 |
| DLP | 0,49 (0,17-1,44) | 0,195 |
| DM | 1,02 (0,38-2,73) | 0,974 |
| IMC (kg/m ²) | 1,02 (0,90-1,16) | 0,717 |
| NT-proBNP pre (pg/ml) | 1,85 (0,69-5,30) | 0,250 |

El análisis multivariante para el evento FAP, tras el ajuste por diferentes variables clínicas, mostró significación estadística en el caso de la variable gramos de fibrinógeno ($p = 0,007$) como protector frente a FA y se pierde la significación en la variable transfusión de hematíes (tabla 24).

Previo a este análisis se recodificó la variable gramos de fibrinógeno según un punto de corte arbitrario (≥ 2 gr de fibrinógeno).

TABLA 24. Análisis multivariante: transfusión de hematíes y gramos de fibrinógeno para el evento FAP.

| | OR (IC) | p |
|------------------------|------------------|--------------|
| Edad | 1,06 (1,00-1,13) | 0,062 |
| Sexo femenino | 2,87 (0,87-9,49) | 0,084 |
| HTA | 1,32 (0,40-4,35) | 0,644 |
| Dislipemia | 0,50 (0,16-1,54) | 0,227 |
| Diabetes | 1,17 (0,40-3,40) | 0,779 |
| Transfusión hematíes * | 1,15 (0,8-1,64) | 0,443 |
| Fibrinógeno (>2 gr) | 0,21 (0,07-0,66) | 0,007 |

*Transfusión de hematíes: número de concentrados de hematíes transfundidos. Cada concentrado tiene un volumen aproximado de 250 ml.

El estudio de regresión logística multivariante efectuado sobre las variables ecocardiográficas no mostró ninguna asociación con el desarrollo de FAP, (tabla 25).

TABLA 25. Regresión logística multivariante: FAP y variables ecocardiográficas.

| | OR (IC) | p |
|-------------------------------|-------------------|--------------|
| Edad | 1,07 (0,98-1,17) | 0,120 |
| Sexo femenino | 9,66 (1,63-57,18) | 0,012 |
| IMC (kg/m²) | 1,00 (0,81-1,24) | 0,957 |
| DLP | 0,21 (0,04-1,16) | 0,073 |
| DM | 1,30 (0,30-5,74) | 0,728 |
| DDVI (mm) | 1,89 (0,40-8,91) | 0,422 |
| DAI (mm) | 1,03 (0,22-4,81) | 0,973 |
| | 1,02 (0,98-1,06) | 0,401 |
| | 0,99 (0,96-1,02) | 0,602 |

4.10.2 Fibrilación auricular sostenida precoz

Análisis univariante.

Se analizó la significación estadística mediante tablas de contingencia entre este evento y los antecedentes médicos (tabla 26). Sólo se hallaron diferencias significativas en la variable de enfermedad tiroidea ($p = 0,016$).

TABLA 26. Análisis univariante: Fibrilación auricular en UCI y antecedentes médicos.

| | Grupos | N | % | N | % | p |
|--------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|--------------|
| EPOC | 0 | 81 | 88% | 11 | 12% | 0,278 |
| | 1 | 6 | 75% | 2 | 25% | |
| SAOS | 0 | 81 | 88% | 11 | 12% | 0,278 |
| | 1 | 6 | 75% | 2 | 25% | |
| ACV | 0 | 79 | 86,8% | 12 | 13.2% | 0,669 |
| | 1 | 8 | 88,9% | 1 | 11% | |
| ARTERIOPATÍA | 0 | 80 | 86% | 13 | 14% | 0,365 |
| | 1 | 7 | 100% | 0 | 0.0% | |
| ENFERMEDAD TIROIDEA | No | 83 | 88,3% | 11 | 11,7% | 0,016 |
| | Hipertiroidismo | 1 | 33,3% | 2 | 66,7% | |
| | Hipotiroidismo | 3 | 100% | 0 | 0,0% | |

Mediante las pruebas T de Student y la U de Mann Whitney se estudió la asociación entre las variables quirúrgicas y la aparición de FA en UCI. Se objetivaron los siguientes hallazgos (tabla 27).

TABLA 27. Variables quirúrgicas y fibrilación auricular en UCI.

| T DE STUDENT | | | | |
|----------------------------|------------------|----------|-------------------|----------|
| | FA en UCI | N | Media ± DS | p |
| Tiempo de CEC | 0 | 87 | 91,31 ± 27,56 | 0,400 |
| | 1 | 13 | 84,08 ± 36,50 | |
| Pinzamiento aórtico | 0 | 86 | 49,01 ± 14,65 | 0,156 |
| | 1 | 13 | 42,55 ± 8,08 | |

| U DE MANN WHITNEY | | | | |
|--------------------------|------------------|----------|-----------------------|----------|
| | FA en UCI | N | Rango promedio | p |
| Tª MÍNIMA | 0 | 87 | 49,87 | 0,566 |
| | 1 | 13 | 54,69 | |
| DEFIBRILACIÓN | 0 | 87 | 50,86 | 0,735 |
| | 1 | 13 | 48,08 | |

La prueba de U de Mann-Whitney aplicada sobre las variables Euroscore logístico, Parsonnet aditivo, y estancia en UCI en relación a la FA en UCI, encontró diferencias significativas.

Los rangos del Euroscore logístico en los pacientes con o sin FA en UCI fueron de 64,92 y 48,34 respectivamente, $p = 0,55$. Los rangos del Parsonnet aditivo en los pacientes con o sin FA en UCI fueron de 68,50 y 47,81 respectivamente, $p = 0,016$.

El análisis para muestras independientes mediante la U de Mann-Whitney, halló significación estadística para la variable estancia en UCI ($p = 0,012$) con rangos de 67,88 y 47,90 para los pacientes con o sin FA en UCI respectivamente. Hubo cierta tendencia para la variable CK-MB postcirugía ($p = 0,061$).

Análisis multivariante

El análisis de regresión logística ajustado por variables clínicas encontró asociación entre el valor de hemoglobina en el postoperatorio y la aparición de FA en UCI (tabla 28). Sin embargo, la curva ROC de la Hb postoperatoria no tuvo significación ($p = 0,764$).

TABLA 28. Regresión logística. Datos de laboratorio después de la cirugía y FA en UCI.

| Variable | Univariante | Multivariante | |
|--------------------------|--------------|------------------|-------------|
| | p | OR (IC 95%) | p |
| Edad | 0,176 | 1,03 (0,95-1,10) | 0,49 |
| Sexo femenino | 0,156 | 0,49 (0,09-2,42) | 0,38 |
| HTA | 0,948 | 1,83 (0,35-9,52) | 0,47 |
| DLP | 0,732 | 1,17 (0,27-5,07) | 0,83 |
| DM | 0,260 | 0,41 (0,10-1,62) | 0,21 |
| IMC (kg/m ²) | 0,293 | 1,12 (0,93-1,34) | 0,23 |
| Ác. úrico post (mg/dl) | 0,076 | 0,66 (0,40-1,08) | 0,10 |
| Hb post (g/dl) | 0,054 | 1,91 (1,05-3,45) | 0,03 |

Realizamos curva de ROC de la variable CK-MB. El área bajo la curva fue de 0,66 (0,50-0,82) con valor de $p = 0,061$. El mejor punto de corte fue 41,99 ng/ml con una sensibilidad de 46% y especificidad de 82%. El posterior análisis de regresión se muestra en la tabla 29.

TABLA 29. Regresión logística. Fibrilación auricular en UCI y CK-MB después de la cirugía.

| Variable | OR | p |
|-----------------------------|------|--------------|
| Edad | 1,02 | 0,649 |
| Sexo femenino | 0,54 | 0,415 |
| HTA | 0,76 | 0,709 |
| Dislipemia | 1,11 | 0,882 |
| Diabetes | 2,75 | 0,152 |
| IMC (kg/m ²) | 1,05 | 0,564 |
| TnT us preop (ng/l) | 1,00 | 0,771 |
| CK-MB postop (> 41.99 ng/l) | 4,92 | 0,026 |

El análisis de regresión logística ajustado por variables clínicas halló diferencias significativas sólo para la variable tiempo de CEC según un punto de corte establecido de forma arbitraria (tiempo de CEC > 80 min). Las variables tiempo de pinzamiento aórtico, temperatura mínima y número de choques de desfibrilación no tuvieron significación estadística.

En la tabla 30 se observa un valor de p de 0,04 para la variable “aminas intraoperatorias” con un valor B de 1,73, lo que muestra una asociación positiva con el evento FA en UCI, a diferencia del tiempo de CEC que tuvo un valor B negativo.

TABLA 30. Regresión logística. Fibrilación auricular en UCI y factores intraoperatorios.

| Variable | B | OR/IC | p |
|--------------------------|-------|-------------------|-------------|
| Edad | -0,69 | 1,07 (0,96-1,19) | 0,20 |
| Sexo femenino | -0,51 | 0,60 (0,12-3,11) | 0,54 |
| HTA | 0,28 | 1,32 (0,18-9,52) | 0,79 |
| Dislipemia | 0,75 | 2,12 (0,40-11,43) | 0,38 |
| Diabetes | -1,61 | 0,20 (0,03-1,17) | 0,07 |
| IMC (kg/m ²) | 0,18 | 1,20 (0,93-1,55) | 0,16 |
| Tipo de cirugía | | 0,40 (0,06-2,61) | 0,34 |
| CEC (> 80 min) | -4,11 | 0,02 (0,00-0,52) | 0,02 |
| Pinzamiento | 0,06 | 1,07 (0,961-1,18) | 0,23 |
| Aminas | 1,73 | 5,6 (1,01-31,14) | 0,04 |

A su vez, se analizaron otras variables quirúrgicas como tipo de cirugía, número de injertos, tipo de cardioplejía, uso de antiarrítmicos, uso de BCIA y sangrado postquirúrgico, que no tuvieron significación estadística.

Observamos que sólo la variable “uso de aminas intraoperatorias” tiene significación estadística. El uso de inotrópicos durante la cirugía se asocia a la aparición de FA en el postoperatorio.

Finalmente si relacionamos entre sí las diferentes variables quirúrgicas mediante regresión logística binaria obtenemos los siguientes datos (tabla 31).

TABLA 31. Regresión logística binaria. Parámetros intraoperatorios y fibrilación auricular en UCI.

| Variable | OR | p |
|----------------------------|-------|--------------|
| Tipo de cirugía | 0,00 | 1,000 |
| Número de injertos | 0,07 | 0,341 |
| CEC > 80 min | 0,00 | 0,045 |
| Pinzamiento aórtico | | 0,997 |
| Cardioplejía | 0,00 | 0,989 |
| Antiarrítmicos | 1,34 | 0,851 |
| Inotrópicos | 82,05 | 0,137 |
| BCIA | | 1,000 |
| Sangrado | 0,996 | 0,140 |

El análisis de regresión logística, tras ajuste por variables clínicas, no encontró significación para las escalas Euroscore logístico y Parsonnet aditivo, tabla 32.

TABLA 32. Regresión logística. Scores y FA en UCI.

| | OR (IC) | p |
|-------------------------------|-------------------|-------|
| Edad | 0,95 80,85-1,06) | 0,325 |
| Sexo femenino | 2,91 (0,56-15,03) | 0,203 |
| IMC (kg/m²) | 1,10 (0,91-1,33) | 0,331 |
| HTA | 1,86 (0,29-12,12) | 0,517 |
| DLP | 1,24 (0,26-5,91) | 0,789 |
| DM | 0,55 (0,13-2,41) | 0,428 |
| Euroscore logístico | 1,21 (0,92-1,60) | 0,179 |
| Parsonnet aditivo | 1,03 (0,87-1,21) | 0,734 |

4.10.3 Infarto agudo de miocardio perioperatorio

De forma global, se constató IAM perioperatorio en 10 pacientes (10%). Dentro de los pacientes coronarios, 7 desarrollaron IAM (11.9%), mientras que en los valvulares fueron 3 pacientes (7,3%).

La comparación de medias entre este evento y las variables peso, IMC y superficie corporal objetivó diferencias significativas en el caso del peso ($p = 0,018$) y superficie corporal ($p = 0,046$) y tendencia a la significación en el IMC ($p = 0,058$).

El peso medio de los pacientes con IAM perioperatorio fue de $71,48 \pm 7,81$ kg y en los pacientes sin IAM $78,85 \pm 11,31$ kg. La superficie corporal en los pacientes con IAM perioperatorio o sin él fueron de $1,75 \pm 0,14$ y $1,86 \pm 0,62$ m² respectivamente.

Por otro lado, el IMC en los pacientes con o sin IAM perioperatorio fue de $27,17 \pm 2,89$ y $29,26 \pm 4,08$ Kg/m² respectivamente.

El análisis de varianza aplicado sobre distintas variables ecocardiográficas no halló significación estadística (tabla 33).

TABLA 33. Análisis de varianza. IAM perioperatorio y parámetros ecocardiográficos.

| | IAM | Media | ±Desviación | p |
|----------------------|-----|-------|-------------|-------|
| DDVI (cm) | 0 | 4,81 | 0,85 | 0,151 |
| | 1 | 4,39 | 0,47 | |
| DSVI (cm) | 0 | 3,15 | 0,92 | 0,236 |
| | 1 | 2,75 | 0,55 | |
| DAI (cm) | 0 | 4,07 | 0,59 | 0,705 |
| | 1 | 3,99 | 0,52 | |
| Onda E (cm/s) | 0 | 77,22 | 23,16 | 0,333 |
| | 1 | 69,00 | 15,96 | |
| Onda A (cm/s) | 0 | 86,58 | 26,34 | 0,457 |
| | 1 | 79,34 | 21,28 | |

El análisis de regresión logística de este evento tras ajuste por variables clínicas no encontró asociación entre el tiempo de estancia en UCI y la aparición de IAM perioperatorio. Ocurre lo mismo para la variable CK-MB postcirugía (tabla 34).

TABLA 34. Regresión logística. Asociación IAM perioperatorio con tiempo de estancia en UCI y CK-MB postquirúrgica.

| | OR (IC) | p |
|--------------------------|-------------------|-------|
| Edad | 0,97 (0,84-1,13) | 0,715 |
| Sexo femenino | 4,39 (0,1-135,46) | 0,398 |
| IMC (kg/m ²) | 0,76 (0,52-1,12) | 0,162 |
| HTA | 0,80 (0,06-11,22) | 0,868 |
| DLP | 2,47 (0,28-21,83) | 0,418 |
| DM | 0,58 (0,05-6,95) | 0,665 |
| Estancia en UCI | 0,00 (0,00) | 0,996 |
| CK-MB post > 41.99 ng/ml | 1,32 (0.85-2,05) | 0,212 |

4.10.4 Valor predictivo de FvW en plasma

Se encontraron niveles más altos de FvW plasmático en pacientes coronarios frente a los pacientes valvulares ($200,2 \pm 66,3$ vs $157,2 \pm 84,3$ UI/dl; $p = 0,015$). Los niveles de FvW no fueron predictivos para el desarrollo de la FA sostenida postoperatoria en la población total ($p = 0,264$). Diecisiete de los 41 pacientes valvulares (25,0%) desarrollaron FA, mientras que 12 de los 59 pacientes isquémicos (13,8%) presentaron FAP. Es importante destacar que se encontró una asociación del tipo de paciente con el desarrollo de FA ($p = 0,034$). Por lo tanto, decidimos investigar el pronóstico en las dos cohortes por separado.

Hemos observado que los valores de FvW por encima del cuarto cuartil (percentil 75) fueron predictivos de la FA (OR 6,67; IC 95% 1,18-37,78; $p = 0,032$) en

pacientes isquémicos. En un modelo multivariado ajustado por los datos clínicos y demográficos ($p < 0,15$ en el análisis univariado) sólo los niveles de FvW se mantuvo como predictor de pronóstico independiente para la FA (OR 6.44; IC 95% 1.40-36.57; $p=0.035$), (tabla 35). Pacientes valvulares no mostraron asociación significativa entre el FvW y el desarrollo de FA.

TABLA 35. Regresión logística para la predicción de incidencia de FA en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

| Variable | Univariante | | | Multivariante | | |
|--------------------|-------------|------------|--------------|---------------|------------|--------------|
| | OR | 95% IC | p | OR | 95% IC | p |
| Edad | 1,05 | 0,96-1,14 | 0,278 | | | |
| Género | 3,83 | 0,57-25,60 | 0,165 | | | |
| Diabetes | 3,38 | 0,70-20,79 | 0,121 | 3,17 | 0,46-21,79 | 0,241 |
| FvW _{p75} | 6,67 | 1,18-37,78 | 0,032 | 6,44 | 1,40-36,57 | 0,035 |

FvW_{p75} : valores plasmáticos de vWF por encima del cuarto cuartil.

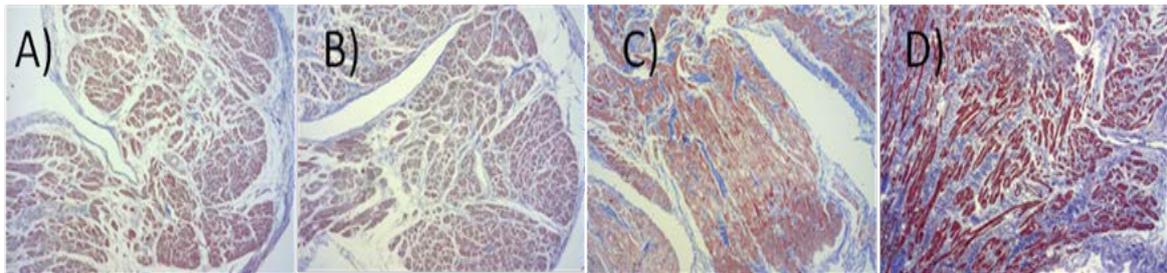
4.10.5 El FvW plasmático se asocia a fibrosis de tejido auricular

En el análisis de la fibrosis perivascolar de las muestras de orejuela derecha por tricrómico de Masson, 7 (7,69%) muestras de tejido mostraron fibrosis baja (tejido conectivo infiltración grado 1), 47 (51,65%) mostró fibrosis media (tejido conectivo

infiltración grado 2) y 37 (40,66%) mostraron alta fibrosis (tejido conectivo infiltración grado 3). Nueve muestras no fueron evaluables debido a diferentes razones técnicas.

Del mismo modo, al evaluar el grado fibrosis intersticial 5 (5,43%) muestras mostraron fibrosis baja, 37 (40,22%) fibrosis media y 50 (54,35%) mostraron alta fibrosis intersticial. Ocho muestras no fueron evaluables para la fibrosis intersticial, debido a diferentes razones técnicas (fig. 18, A-D).

FIGURA 18. Fibrosis de tejido auricular.



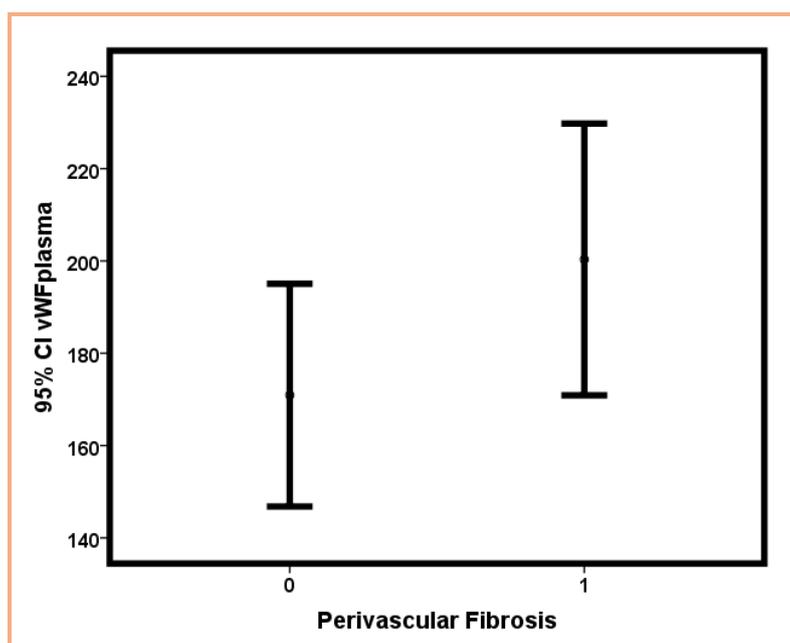
Clasificación de la fibrosis miocárdica evaluada por el grado de infiltración por tinción de Tricrómico de Masson: Grado 0, (A), 1 (B), 2, (C) y 3, (D).

Hemos encontrado una asociación entre los niveles plasmáticos de FvW y alta fibrosis intersticial (OR 1,01; IC del 95%: 1,00-1,03; $p = 0,042$) o fibrosis perivascular (OR 1,01; IC 95% (1,00-1,02); $p = 0,017$) de acuerdo con la tinción de tricrómico de Masson (tabla 36, fig. 19 y 20).

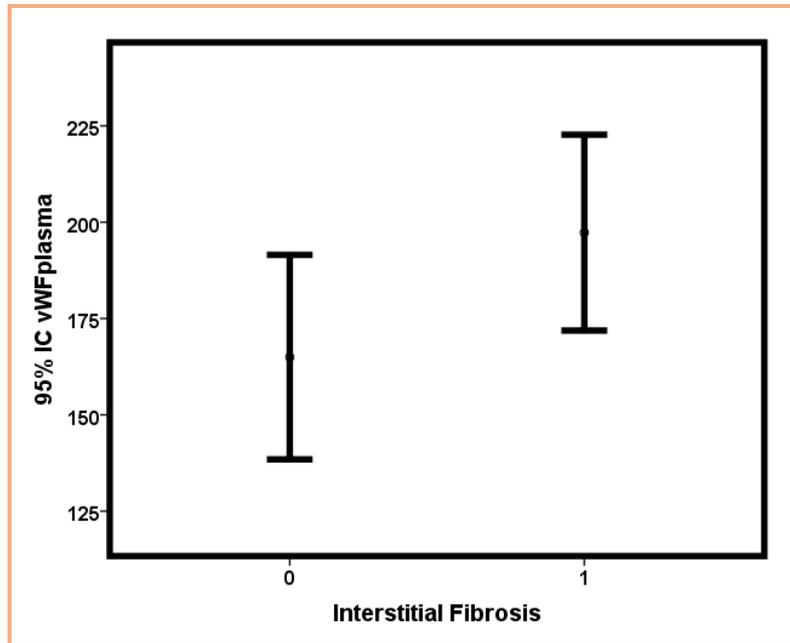
TABLA 36. Regresión logística para la asociación entre los niveles plasmáticos de FvW y alta fibrosis intersticial o fibrosis perivascular en los tejido de orejuela derecha.

| | Fibrosis intersticial | | Fibrosis perivascular | |
|-----------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-------------|
| FvW plasmáticos | p | IC | p | IC |
| | 0,042 | 1,00-1,03 | 0,017 | 1,002-1,019 |

FIGURA 19. Fibrosis perivascular.



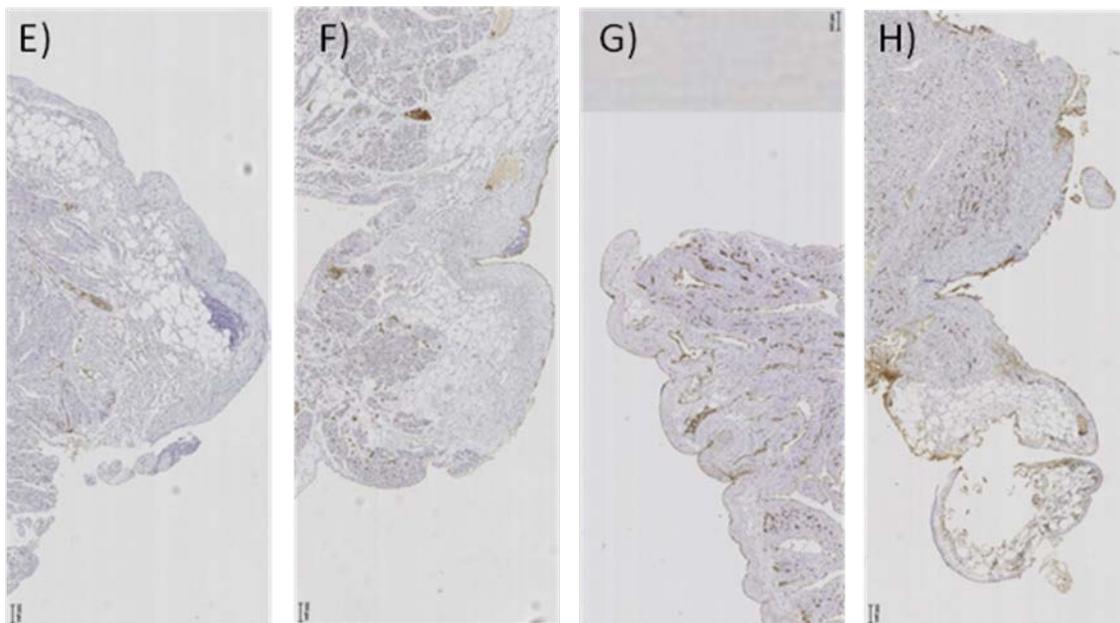
Asociación entre la concentración de valores plasmáticos de FvW con la fibrosis intersticial ($p = 0.042$) o fibrosis perivascular ($p = 0.017$).

FIGURA 20. Fibrosis intersticial.

4.10.6 Valor predictivo de FvW evaluado en tejido auricular

En el análisis de inmunotinción en tejido de orejuela, 21 pacientes (24,14%) presentaron grado 1 de tinción, 25 (28,73%) de grado 2, 30 (34,48%) de grado 3 y 11 (12,64%) de grado 4 ((fig. 21, E-H). Además 11 muestras de tejido no fueron evaluables debido a diferentes razones técnicas. Se encontró una asociación positiva entre la alta inmunotinción FvW y el tipo de pacientes, es decir, ser un paciente isquémico ($p = 0,039$).

FIGURA 21. Inmunotinción FvW

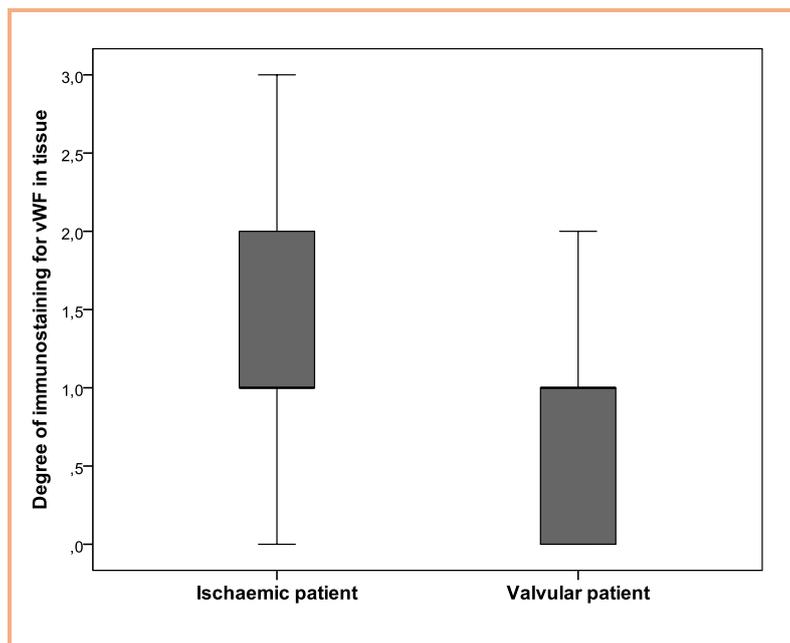


Clasificación de la inmunotinción FvW comparando endocardio y vaso endotelial en el miocardio: grado 1, sólo focal o poca tinción (E); grado 2, difusa, la tinción más débil (F); grado 3, la tinción similar (G) y el grado 4, más fuerte tinción (H).

Cuando estudiamos el valor pronóstico de la inmunotinción FvW, se halló una asociación significativa para el FvW y el tipo de paciente como se muestra para el FvW plasmático ($p = 0,003$), (fig. 22), lo que indica mayor grado de inmunotinción FvW en muestras de tejido de pacientes isquémicos. No se encontró asociación con el desarrollo de FA para toda la población ($p = 0,177$). Se encontró una clara asociación entre el grado de inmunotinción y el tipo de paciente ($p = 0,001$), por lo tanto, se estudió el pronóstico en las dos cohortes independientemente tal como se realizó para el análisis del FvW plasmático.

En los pacientes isquémicos, el grado de inmunotinción del FvW, fue con una significación marginal, una variable pronóstica para el desarrollo de la FA ($p = 0,053$). Sin embargo, no se encontró ninguna asociación en pacientes valvulares ($p = 0,589$).

FIGURA 22. Concentración de FvW y grado de inmunotinción.



Asociación entre la concentración de FvW y grado de inmunotinción según tipo de paciente (pacientes coronarios vs valvulares, $p = 0,003$).

4.11 Tiempos de estancia

Se analizó la relación de la estancia en UCI y en planta de hospitalización con determinadas variables como la edad mediante el método de regresión lineal. En las figuras 23 y 24, puede observarse como a medida que aumenta la edad, se produce un aumento en los días de estancia tanto en UCI como en planta.

Si realizamos un análisis de regresión múltiple en el que se considera la estancia en UCI como variable dependiente y la edad, el IMC, leucocitos, ácido úrico y PCR en el postoperatorio como variables independientes, se obtienen los siguientes resultados, tabla 37.

FIGURA 23. Estancia en UCI según la edad.

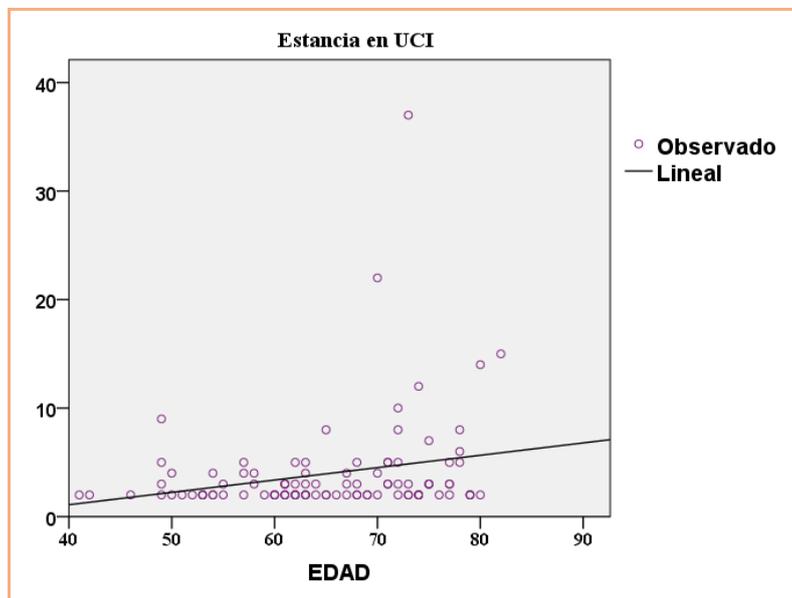
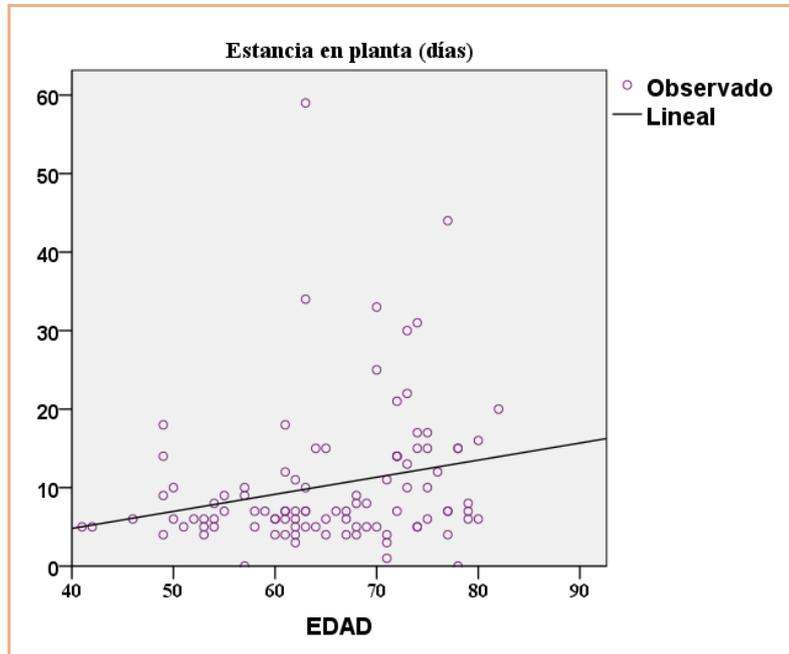


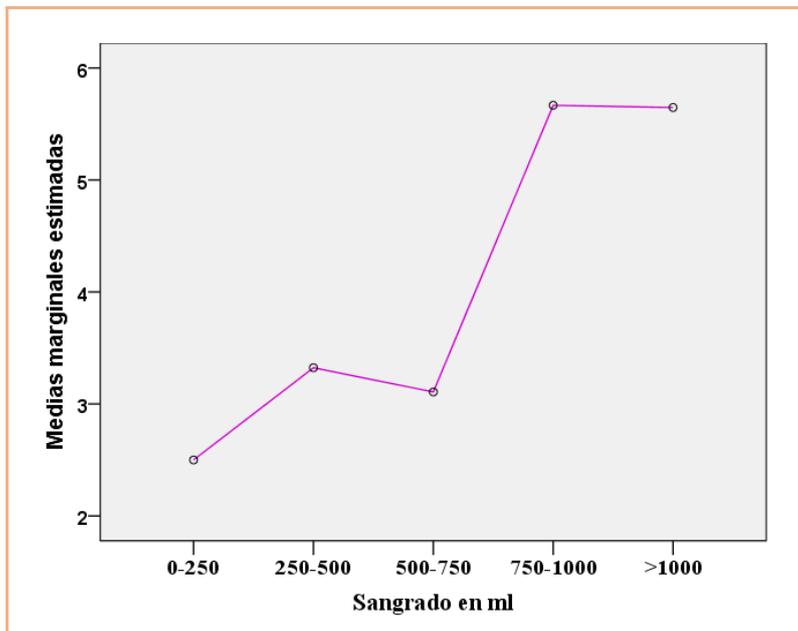
FIGURA 24. Tiempo de estancia hospitalaria según edad.**TABLA 37.** Análisis de regresión lineal. Tiempo de estancia en UCI.

| | Coefficiente beta (IC) | p |
|-------------------------------|------------------------|--------------|
| Edad | 0,233 (0,02-0,21) | 0,022 |
| IMC (kg/m²) | -0,036 (-0,27-0,19) | 0,723 |
| GB post (x1000/μl) | 0,204 (0,00-0,00) | 0,051 |
| Ác. úrico post (mg/dl) | -0,147 (-1,12-0,18) | 0,151 |
| PCR us post (mg/dl) | -0,049 (-0,23-0,14) | 0,637 |

Observamos la asociación entre la edad y la estancia en UCI, a mayor edad los pacientes permanecen más tiempo ingresados. La leucocitosis tendría cierta tendencia a la significación.

También estudiamos la asociación entre la estancia en UCI y la cantidad de sangrado en el postoperatorio mediante análisis lineal univariante. El valor de p fue 0,151, (fig. 25).

FIGURA 25. Análisis lineal univariante. Tiempo de estancia en UCI según sangrado.



Se realizó un análisis de regresión logística, ajustado a variables clínicas que mostró tendencia a la asociación entre el nivel de sangrado y el tiempo de estancia en UCI. Un sangrado por encima de 500 ml tendería a aumentar el tiempo de estancia ($p = 0,051$).

Analizamos a su vez el tiempo de estancia en UCI y en planta de hospitalización de los pacientes con o sin FAP (fig. 26 y 27). Los pacientes sin FAP tienen una estancia tanto en UCI como en planta menor que los pacientes con FAP. La estancia en UCI fue de 2 (intervalo, 2-14) días vs 3 (intervalo, 2-37) días; $p = 0,008$, respectivamente; la

estancia de hospitalización fue de 7 (intervalo, 1-44) días vs 10 (intervalo, 3-59); $p = 0,034$.

FIGURA 26. Tiempo de estancia en UCI en pacientes con o sin FAP.

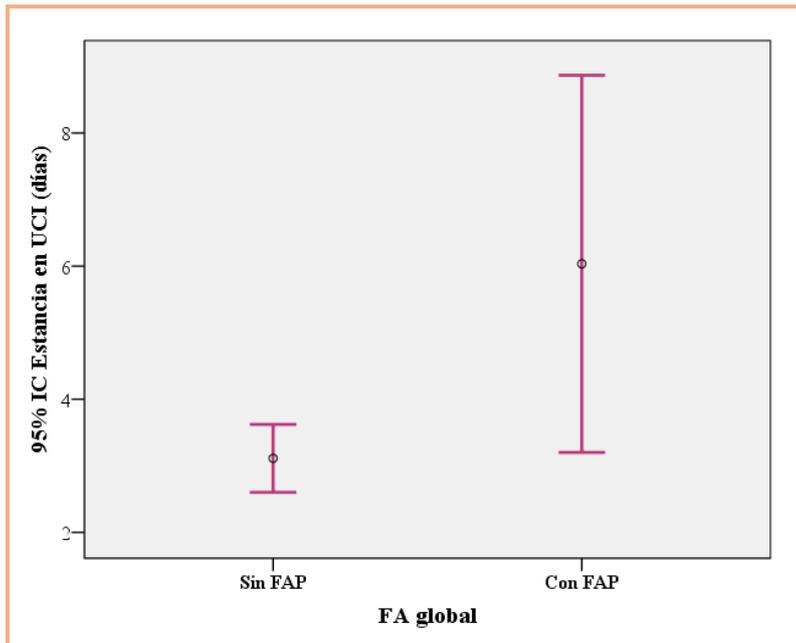
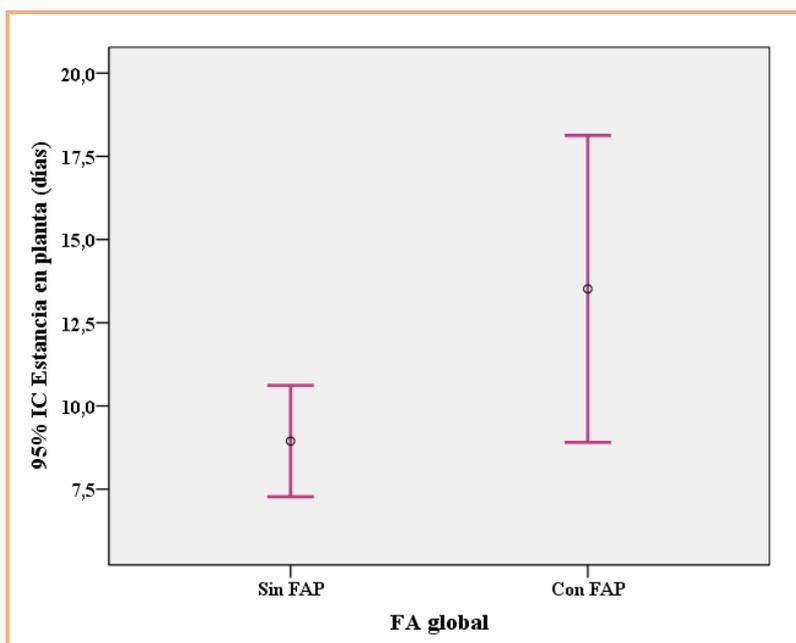


FIGURA 27. Tiempo de estancia en hospitalización en pacientes con o sin FAP.



4.12 Mortalidad

Si analizamos la mortalidad postoperatoria mediante la prueba de Chi-cuadrado, en pacientes con determinados antecedentes clínicos como la presencia de EPOC, hallamos diferencias significativas ($p < 0.05$). La mortalidad de los pacientes EPOC fue del 11,8 % (fallecieron 2 de 17 pacientes con EPOC), mientras que este porcentaje fue del 2,4 % en los pacientes sin EPOC (fallecieron 2 de 83 pacientes sin EPOC). Por otro lado, en los pacientes con SAOS no existen diferencias significativas en el análisis mediante tablas de contingencia.

El análisis de mortalidad según el sexo y tipo de cirugía no encontró diferencias significativas. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular sólo el tabaquismo presentó significación estadística ($p = 0,002$). En los pacientes diabéticos, dislipémicos, con antecedente de cardiopatía isquémica y etilismo no se encontraron diferencias significativas. Lo mismo ocurrió en los pacientes que tomaban metformina.

La tabla de contingencia para la mortalidad según el grado NYHA no halló significación estadística. Este análisis aplicado sobre los grupos de arteriopatía periférica y ACV tampoco encontró diferencias significativas.

No se constató significación estadística entre la mortalidad y la presencia de FA postoperatoria ($p = 1,00$), de los 4 pacientes fallecidos 3 no tuvieron FA en el postoperatorio.

El análisis de mortalidad según tiempo de CEC, mostró una mortalidad del 5,2% (3/58) en los pacientes con un tiempo de CEC > 80 min y del 2,4 % (1/42) en los pacientes con un tiempo de CEC < 80 min ($p = 0,637$).

El análisis de mortalidad según tiempo de pinzamiento aórtico, mostró una mortalidad del 4,7% (3/64) en los pacientes con un tiempo de pinzamiento aórtico > 40 min y del 0.00% (0/31) en los pacientes con un tiempo de pinzamiento < 40 min, $p = 0,548$.

El rango promedio de FEVI preoperatoria en los pacientes que fallecieron frente a los supervivientes fue de 42,1 y 50,9 respectivamente ($p = 0,569$).

El rango promedio de NT-proBNP preoperatorio en los pacientes fallecidos frente a los supervivientes fue de 67,8 y 49,9 respectivamente ($p = 0,238$).

El rango promedio de PCR us preoperatorio en los pacientes fallecidos fue de 20,6 y en los pacientes que no fallecieron fue de 51,7 ($p = 0,032$).

El rango promedio de TnT us preoperatorio en los pacientes fallecidos frente a los supervivientes fue de 43,9 y 50,78 respectivamente ($p = 0,653$).

El rango promedio de sangrado postoperatorio en los pacientes fallecidos frente a los supervivientes fue de 77,9 y 58,3 respectivamente ($p = 0,257$).

El análisis multivariado de la mortalidad y marcadores bioquímicos ajustado según variables clínicas no mostró significación estadística. Lo mismo ocurrió para la mortalidad y el tratamiento en el preoperatorio (tablas 38 y 39).

TABLA 38. Regresión logística. Mortalidad y marcadores bioquímicos.

| | B | OR (IC) | p |
|-------------------------------|----------|-------------------|----------|
| Edad | -0,042 | 0,96 (0,74-1,24) | 0,748 |
| Sexo masculino | -23,88 | | 0,367 |
| IMC (kg/m²) | -0,67 | 0,51 (0,11-2,52) | 0,411 |
| HTA | 21,14 | | 0,372 |
| Dislipemia | 4,89 | | 0,364 |
| Diabetes | -0,65 | 0,52 (0,11-33,54) | 0,761 |
| NT-proBNP pre (pg/ml) | 0,00 | | 0,673 |
| PCR us pre (mg/dl) | -38,34 | | 0,306 |
| TNT us pre (ng/l) | -0,09 | 0,91 (0,70-1,18) | 0,474 |
| IL-6 pre (pg/ml) | 0,46 | 1,59 (0,55-4,56) | 0,393 |

TABLA 39. Regresión logística. Mortalidad y tratamiento preoperatorio.

| | B | OR (IC) | p |
|-------------------------------|----------|-------------------|----------|
| Edad | 0,07 | 1,08 (0,92-1,27) | 0,36 |
| Sexo masculino | -2,01 | 0,14 (0,00-10,91) | 0,37 |
| IMC (kg/m²) | 0,15 | 1,16 (0,81-1,66) | 0,43 |
| HTA | 3,26 | | 0,05 |
| Dislipemia | 3,53 | | 0,09 |
| Diabetes | -1,72 | 0,18 (0,01-3,35) | 0,25 |
| Betabloqueantes | -2,05 | 0,13 (0,01-3,06) | 0,21 |
| Estatinas | -1,52 | 0,22 (0,01-9,04) | 0,42 |

4.13 Variables con significación para el evento FAP.

A través de la tabla 40 resumimos las variables que guardan relación con el evento FAP en nuestro estudio.

TABLA 40. Variables con significación para el evento FAP.

| | Análisis univariante | Análisis multivariante |
|------------------------------|----------------------|------------------------|
| | p | p |
| Cirugía valvular | 0,027 | |
| Sexo femenino | 0,002 | 0,032 |
| Edad | 0,044 | |
| NYHA II | 0,032 | |
| Ausencia de betabloqueantes | 0,028 | 0,022 |
| Aminas intraoperatorias | 0,045 | |
| Parsonnet aditivo | < 0,004 | |
| HDL pre (mg/dl) | 0,008 | |
| N post (%) | 0,017 | |
| Transfusión de hematíes | 0,05 | |
| Gramos de fibrinógeno (>2gr) | 0,014 | 0,007 |
| TnT us pre (> 11,86 ng/l) | 0.015 | 0,024 |

5 DISCUSION

La incidencia de FA postoperatoria fue del 29%. De los pacientes intervenidos de revascularización coronaria o recambio valvular aórtico por estenosis aortica severa, 20 y 41% respectivamente presentaron FA en el postoperatorio. La incidencia de FA tanto en la cirugía coronaria como en la cirugía valvular sería algo inferior a la referida en otros estudios como el estudio multicéntrico de Mathew JP et al¹³⁰, en el cual alcanza el 25-40 % para los pacientes coronarios y 50-60% en los valvulares.

Teniendo en cuenta los factores clínicos que se asocian a la aparición de FA tras cirugía cardiaca, existen estudios^{130,131}, en los que se comprueba que la edad avanzada es un predictor de una mayor incidencia de FA en el postoperatorio. En nuestro estudio la variable edad no alcanzo tal significación y esto puede ser debido a un limitado tamaño muestral. Con la edad, se producen alteraciones estructurales en la aurícula como dilatación, atrofia muscular, disminución del tejido de conjunción y fibrosis¹³².

Uno de los principales datos llamativos en nuestro estudio, es la asociación entre el sexo y la aparición de FAP, detectándose mayor riesgo en mujeres, a diferencia de los datos recogidos en la literatura¹³¹, en los que se establece relación significativa para el sexo masculino. El mayor número de mujeres en cirugía no coronaria podría influir en esta asociación.

Se observa cómo, a diferencia de la bibliografía¹³¹, los antecedentes de ICC no tienen valor predictivo para la arritmia auricular tras la cirugía.

Dentro de los mecanismos favorecedores de la FA postquirúrgica, se encuentran la inflamación, la fibrosis, el estrés y la apoptosis de cardiomiocitos. Existen marcadores bioquímicos como la PCR us y la IL-6 que miden la inflamación y otros como el NT-

proBNP que se relacionan con el estrés de los cardiomiocitos. Nuestro estudio no ha encontrado significación estadística para estos marcadores. Sin embargo, hemos hallado una fuerte asociación entre los valores de TnT us preoperatorios y el desarrollo de FAP, $p = 0,024$, (OR: 3,6, IC: 1,2-11,4).

Las troponinas son indicadores sensibles y específicos de daño miocárdico y han demostrado ser predictores independientes de pronóstico en los síndromes coronarios agudos. Se ha propuesto que los niveles elevados de TnT us pueden ser debidos a la presencia de daño miocárdico en curso y puede reflejar la pérdida de miocitos cardiacos viables característico del fallo cardiaco progresivo. Métodos de ensayo altamente sensibles para troponinas cardiacas están en desarrollo hoy en día. Se considera que las troponinas cardiacas son biomarcadores de la apoptosis de cardiomiocitos, procesos de remodelación o recambio celular fisiológico que ocurren en diferentes etiologías del daño miocárdico^{133,134}. Estudios como el de Moreno et al¹³⁵, han demostrado como los niveles elevados de TnT us se relacionan con determinados aspectos que condicionan la severidad de la miocardiopatía hipertrófica. Esto indicaría que niveles elevados de TnT us podrían ser un biomarcador seguro del remodelado cardiaco en esta enfermedad así como un indicador del daño subclínico progresivo del miocito. En efecto, se ha propuesto el remodelado estructural como el principal sustrato arritmogénico que perpetua la FA. La TnT us podría utilizarse como biomarcador de FA tras cirugía cardiaca; valores preoperatorios por encima de 11.86 ng/L indicarían una mayor incidencia de FA.

La FA es un problema clínico que tiene una alta prevalencia, significativa morbilidad y mortalidad y potenciales resultados fatales. La FA y la aterotrombosis coinciden en un amplio número de pacientes y comparten mecanismos patológicos

similares. La superposición de factores de riesgo conduce al desarrollo de ambas enfermedades; es posible que la FA sea consecuencia de un proceso de aterosclerosis avanzado, donde el remodelado vascular, el daño endotelial y la inflamación están en continuo progreso. Además, la TnT us se ha propuesto como un biomarcador del mal pronóstico de los pacientes con FA, lo que sugiere que potencialmente este biomarcador puede ser utilizado para precisar el nivel de riesgo clínico en la FA¹³⁶. En el contexto de nuestro estudio, niveles elevados de TnT preoperatoria podrían ser también indicativos de un peor pronóstico, ya que parece actuar como un marcador de aparición de FAP. Podríamos incorporar este biomarcador en una escala de riesgo que nos permitiera identificar los pacientes con mayor probabilidad de padecer FA en el postoperatorio. A su vez, estos pacientes podríamos tratarlos de forma preventiva mediante antiarrítmicos tales como betabloqueantes o amiodarona antes de la cirugía para evitar la aparición de FA. Dado que la activación simpática podría facilitar la FA tras la operación en los pacientes vulnerables, y teniendo en cuenta el aumento del tono simpático que se produce en los pacientes a los que se practica una intervención de cirugía cardíaca, los betabloqueantes pueden resultar útiles para la prevención de esta arritmia postoperatoria. Se deberían plantear estudios aleatorizados en los que los pacientes con valores de TnT us preoperatorios $> 11,86$ ng/L fueran tratados o no con betabloqueantes o amiodarona en el preoperatorio y postoperatorio precoz. A su vez, en estos pacientes se podría diferir la intervención si fuera posible, hasta la normalización de los valores preoperatorios de TnT us.

Los valores postoperatorios de TnT us que reflejan un daño miocárdico durante la cirugía no se asociaron al desarrollo de FAP. El mismo resultado se obtuvo también

en el análisis de significación entre los valores preoperatorios de PCR us e IL-6 y la aparición de FAP.

Observamos que lipoproteínas como el LDL-c no están relacionadas con la aparición de FAP, como ocurre en el estudio de Baeza et al¹³⁷. A diferencia de autores como Arribas et al¹³⁸, nosotros no hemos encontrado un efecto protector de las estatinas frente al desarrollo de FA posquirúrgica. Deberán realizarse estudios más amplios que permitan aclarar el papel de las estatinas en la protección frente a la FAP.

Mediante este trabajo, constatamos elevados niveles plasmáticos de FvW en pacientes isquémicos cuando se comparan con los pacientes valvulares en nuestra cohorte de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, $200,2 \pm 66,3$ vs $157,2 \pm 84,3$ UI/dl; $p = 0,015$. El FvW se asocia de forma independiente con la aparición de FA en nuestro subgrupo de pacientes isquémicos después de la cirugía.

En el presente estudio, los pacientes isquémicos presentan elevados niveles de FvW preoperatorios, lo que indica una disfunción endotelial mayor cuando se comparan a los pacientes valvulares. Esta aparente diferencia en el origen fisiopatológico de la arritmia también es apoyada por la asociación entre el grado de fibrosis intersticial o perivascular en la orejuela derecha y los niveles plasmáticos de FvW, lo que sugiere un proceso de remodelación mayor en el tejido auricular anterior a la intervención quirúrgica. En un estudio anterior, se observó que los niveles de TnT us prequirúrgicos, un indicador de daño de los miocitos en curso subclínico¹³⁵, se asociaron con el desarrollo de FA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. De hecho, la remodelación estructural se ha propuesto como el principal sustrato arritmogénico para perpetuar la FA¹³⁹.

Además, se evaluó el FvW endocárdico en la orejuela derecha y también encontramos que la inmunotinción de FvW se asoció con el tipo de paciente, siendo mayor en los pacientes isquémicos, como también se observa para los niveles plasmáticos de FvW. Este grado de inmunotinción FvW parece estar asociada con el desarrollo de FA postquirúrgica en pacientes isquémicos, pero no en pacientes valvulares. Resultados similares han sido reportados previamente para los pacientes con FA no valvular, donde se encontró una mayor expresión del endocardio del FvW en la orejuela auricular izquierda¹³⁴. En la misma línea, la alta expresión de FvW en la orejuela izquierda se ha descrito, especialmente en pacientes con una orejuela sobrecargada que parece correlacionarse con la presencia de trombo de plaquetas adherentes¹⁴⁰. En ambos estudios, el número de pacientes y muestras de tejidos fueron relativamente pequeño (< 50 pacientes) en comparación con nuestra serie en el presente estudio (se analizó el tejido auricular de 87 pacientes). Además, la orejuela auricular izquierda es el lugar más común de trombosis en pacientes con FA¹⁴¹, y la disfunción endotelial se ha notificado a participar en el desarrollo de trombosis intracardiaca¹⁴². Por lo tanto, la expresión de FvW en la orejuela auricular izquierda puede estar sesgada. Nuestros resultados, incluida la expresión de FvW en orejuela derecha, supone, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, la mayor cohorte de muestras de tejidos evaluados. También es el primer estudio de evaluación de la utilidad de FvW en el pronóstico postquirúrgico para FA, como un modelo para el estudio de la participación del proceso de remodelado auricular en el desarrollo de FA.

Si consideramos los factores intraoperatorios, se comprueba que el tipo de cirugía (en el análisis univariante) y el tiempo de circulación extracorpórea (análisis de

regresión logística para la FAP precoz) se asocian a una mayor incidencia de FA, resultados que coinciden con la bibliografía¹³¹.

Los pacientes sometidos a cirugía de recambio valvular aórtico doblan su tasa de FAP (41,5% vs 20,3%). Esto puede ser consecuencia de anomalías estructurales y hemodinámicas como la dilatación auricular izquierda, el aumento de presión en aurícula izquierda y los traumatismos quirúrgicos.

Al igual que en la literatura, nuestro estudio mostró que un tiempo prolongado de CEC predice de forma independiente la aparición de FA posquirúrgica en UCI ($p = 0,003$, OR: 36,68, IC: 3,43-391,88). El by-pass cardiopulmonar se asocia a una lesión de isquemia-reperfusión que induce una respuesta inflamatoria compleja, que va de infiltrados inflamatorios en las biopsias auriculares¹⁴³ al aumento de las concentraciones de PCR¹⁴⁴.

A diferencia de otras publicaciones¹³¹, en las que se encuentra la asociación de la FAP y el uso de BCIA durante la cirugía, nuestro estudio no ha corroborado este hallazgo, tal vez sea debido a la tendencia a la baja en el uso del mismo. El empleo de BCIA suele ser necesario a causa de la disfunción miocárdica grave secundaria a necrosis miocárdica, que conduce a una insuficiencia cardiaca.

El uso de amins durante la cirugía aumentaría la incidencia de FAP ($p = 0,04$, OR: 0,15, IC: 0,02-0,91). Las amins utilizadas en pacientes con fallo cardiaco que sufren de lesión isquémica favorecen el desarrollo de FA postquirúrgica¹⁴⁵, estos fármacos producen un aumento en el tono simpático del paciente.

Como factores perioperatorios hemos objetivado la asociación de la perfusión de fibrinógeno con el desarrollo de FA tras la cirugía, $p = 0,017$, OR: 0,71, IC: 0,53-0,94.

Los pacientes con perfusión de 2 o más gramos de fibrinógeno presentan menos FAP, en principio no relacionado con el sangrado postquirúrgico, ya que nuestro estudio no ha encontrado una asociación entre cifras bajas de hemoglobina tanto en el pre como en el postoperatorio y la aparición de FA, ni tampoco con el grado de sangrado postquirúrgico. Pensamos que este resultado debería ser el inicio de un estudio más amplio que comparase la aparición de FAP entre grupos sometidos o no a tratamiento con fibrinógeno.

Observamos en nuestro estudio una mortalidad operatoria del 5.1% de los pacientes coronarios, tasa que está por debajo de la media de mortalidad existente en España (7.3%) y por encima de la mortalidad de países como Canadá o EEUU¹⁴⁶. La población estudiada en nuestro estudio tiene una media de Euroscore logístico del 3.6%.

Si nos centramos en la prevención de la FAP se objetiva una menor incidencia de ésta en aquellos pacientes que reciben betabloqueantes de forma crónica antes de la cirugía. El tratamiento preoperatorio con betabloqueantes tiene un efecto protector frente a la aparición de FA tras la cirugía (OR = 0.25; p = 0.022). No ocurre lo mismo con el uso de IECAs, ARA II o calcio antagonistas.

En algunos estudios^{131,138} se ha evidenciado que el uso de betabloqueantes iniciado en el preoperatorio reduce la incidencia de FAP. Nosotros observamos como los pacientes con un tratamiento crónico con betabloqueantes ven reducida la incidencia de FA. Dado que la activación simpática podría facilitar la FA tras la operación en los pacientes vulnerables, y teniendo en cuenta el aumento del tono simpático que se produce en los pacientes a los que se practica una intervención de cirugía cardiaca, los betabloqueantes deberían ser utilizados en la prevención de esta arritmia durante el postoperatorio.

Existen trabajos científicos (estudio ARMYDA-3)³² que describen el beneficio del tratamiento con estatinas derivado de la mejora del metabolismo lipídico y la prevención de la aterosclerosis, además de sus acciones antiinflamatorias y antioxidantes y de reducción de la disfunción endotelial y activación neurohormonal. En nuestro estudio, la terapia crónica con estatinas antes de la cirugía, no redujo la aparición de FAP.

En los pacientes que presentaron FA no reducida de forma espontánea, se realizó cardioversión farmacológica con amiodarona intravenosa, seguida de amiodarona por vía oral (200 mg, 3 veces al día) durante 1 mes. Para el control de la respuesta ventricular, se utilizaron diversos fármacos, como digoxina, antagonistas del calcio, bloqueadores beta y amiodarona cuando fue necesario. Se utilizó anticoagulación a las 48 horas del evento si el paciente presentaba alguno de estos criterios: aurícula izquierda dilatada (> 4.5 cm), valvulopatía cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, edad superior a 75 años y diabetes mellitus, ACV previo o hipertensión.

Los pacientes sin FAP tienen una estancia tanto en UCI como en planta de hospitalización menor que los pacientes con FAP. La estancia en UCI fue de 2 (intervalo, 2-14) días vs 3 (intervalo, 2-37) días, $p = 0,008$, respectivamente; la estancia de hospitalización fue de 7 (intervalo, 1-44) días vs 10 (intervalo, 3-59), $p = 0,034$.

1. La fibrilación auricular postoperatoria es más frecuente en los pacientes intervenidos de recambio valvular aórtico (41,46%) respecto a los pacientes con cirugía coronaria (20,34%).
2. Según nuestros resultados, factores como el sexo femenino y la ausencia de terapia crónica con betabloqueante aumentan la incidencia de FA tras cirugía de revascularización coronaria o sustitución valvular aórtica.
3. La TnT us preoperatoria (marcador establecido de necrosis miocárdica) se asocia de manera independiente al desarrollo de FA en el postoperatorio. La TnT us preoperatoria puede ser considerado un biomarcador de gran utilidad para identificar el riesgo de desarrollar FAP. Los niveles basales de TnT us podrían incorporarse a futuras escalas de riesgo de FAP. Esto permitiría la detección precoz de pacientes predispuestos a esta arritmia y la aplicación de un tratamiento preventivo antes de la cirugía.

Las concentraciones plasmáticas tanto preoperatorias como postoperatorias de CRP us e IL-6 no se relacionan con la aparición de FAP.

De la misma manera, las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP tanto antes como después de la cirugía, no se relacionan con la FAP.

Los niveles preoperatorios de FvW son más altos en los pacientes con cirugía de revascularización miocárdica frente a los pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular y se relacionan con la aparición de FAP.

4. Los niveles plasmáticos de FvW están asociados con la fibrosis del tejido miocárdico, y con el desarrollo FA posquirúrgica en pacientes isquémicos, lo que sugiere una implicación de un proceso de remodelación anterior en estos pacientes. Esta participación es apoyada por el aumento de la expresión de FvW en el tejido auricular en pacientes isquémicos que desarrollan FA en el postoperatorio. En los pacientes isquémicos, el grado de inmunotinción del FvW, fue con una significación marginal, una variable pronóstica para el desarrollo de la FA ($p = 0,053$).
5. La FAP afecta negativamente a la morbilidad quirúrgica y comporta, por lo tanto, una hospitalización más prolongada. Este estudio al igual que otras publicaciones, muestra un aumento del tiempo de estancia tanto en UCI como en planta de hospitalización. Una estancia más prolongada tiene como consecuencias un mayor uso de recursos y un incremento en el coste asistencial.

1. Harrison 17^a Edición, capítulo 226, pag. 1427
2. Go As, Hylek EM, Philips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention. JAMA 2001;285:2370-75.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. JAMA 1994;271:840-844.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119-53.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1534-9.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042-6.
7. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA 2004;291:2851-5.

8. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willens S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference “Research perspectives in AF”. *Eur Heart J* 2009;30:p2969-77c.
9. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158-65.
10. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447-54.
11. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251-4.
12. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;41:876-8.
13. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.

14. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups: and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
15. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, Mc Murray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
16. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault E, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
17. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1-e19.
18. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation; a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265-325.
19. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-6.
20. Roldan V, Marin F, Blann AD, et al. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:1373-80.

21. Marin F, Roldan V, Climent V, et al. Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1?. *Stroke* 2003;34:1181-1186.
22. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Cir Res* 1995;77:863-8.
23. Laviades C, Varo N, Fernandez J, Mayor G, Gil MJ, Monreal I, Diez J. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation* 1998;98:535-540.
24. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. A marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002;40:136-41.
25. Boixel C, Fontaine V, Rüker-Martin C, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:336-344.
26. Nakano Y, Niida S, Dote K, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:818-825.
27. Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:363-368.
28. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF 15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Cir. Res.* 2006;98:342-350.

29. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, Nonin-Babary E, Chevalier P. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2013 Nov;15(11):1562-6.
30. Hanan Ahmed GalalAzzam (2013). *Thrombogenesis in Atrial Fibrillation, Atrial Fibrillation - Mechanisms and Treatment*. Tong Liu, (Ed.). ISBN: 978-953-51-1023-1, InTech, DOI: 10.5772/53613.
31. Hernández-Romero D, Marín F, Roldán V, Lip GYH. Subclinical atherosclerotic endothelial damage as predictor for bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Intern Med*. 2012 Oct;272(4):409.
32. Blann AD, Lip GYH. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:297-306.
33. Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GY. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 21;57(25):2496-2504.
34. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Prognostic Value of Plasma von Willebrand Factor and Soluble P-Selectin as Indices of Endothelial Damage and Platelet Activation in 994 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*.2003;107:3141-3145.
35. Transesophageal echocardiographic correlates of thrombembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The Stroke Prevention in Atrial*

- Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1998;128:639-647.
36. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, et al. Pathophysiology correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation, I: reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. SPAF-III study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:1080-1087.
37. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1926-1931.
38. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol.* 2001;87:168-171.
39. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
40. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomized controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Asses* 2005;9:III-IV, IX-X, 1-74.
41. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-75.

42. Maised WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135:1061-73.
43. Matew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291:1720-9.
44. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:742-8.
45. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol.* 1998;82:892-5.
46. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:539-49.
47. Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1673-80.
48. Go As, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention. *JAMA* 2001;285:2370-75.
49. Blomstrom Lundqvist C. Post CABG atrial fibrillation: What are the incidence, predictors, treatment, and long-term outcome? In: Raviele A, editor. Venice, Italy: Springer; 2005.

50. Filardo G, Hamilton C, Hebel RF, Jr, Hamman B, Grayburn P. New-onset postoperative atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery and long-term survival. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:164-9.
51. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:2881-8.
52. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J Surg Res*. 2006;135:68-75.
53. Willems S, Weiss C, Meinertz T. Tachyarrhythmias following coronary artery bypass graft surgery: Epidemiology, mechanisms, and current therapeutic strategies. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;45:232-7.
54. Zipes DP. Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. *Circulation*. 1997;95:1745-8.
55. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca^{2+} currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85:428-36.
56. Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca^{2+} channel abnormalities: Cause, consequence, or innocent bystander? *Circ Res*. 1999;85:473-6.
57. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, et al. Focal atrial fibrillation: Experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:592-9.

58. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2753-9.
59. Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:285-91.
60. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1998;82:22-5.
61. Kanoupakis EM, Manios EG, Mavrakis HE, Kaleboubas MD, Parthenakis FI, Vardas PE. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am J Cardiol*. 2000;86:954-8.
62. Dupont E, Ko Y, Rothery S, Coppens SR, Baghai M, Haw M, et al. The gap-junctional protein connexin40 is elevated in patients susceptible to postoperative atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103:842-9.
63. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol*. 2004;93:1176-8.
64. Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R, Ng C, Eber B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20:51-6.
65. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res*. 1964;14:447-60.

66. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58:59-70.
67. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:405-9.
68. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997;95:572-6.
69. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-66.
70. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: Electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:328-35.
71. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? *Ann Surg.* 1997;226:501-11. discussion 511-3.
72. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: Predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter study of perioperative ischemia research group. *JAMA.* 1996;276:300-6.

73. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vander Vliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94:390-7.
74. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*. 2003;108(Suppl 1):II195-9.
75. Banach M, Rysz J, Drozd JA, Okonski P, Misztal M, Barylski M, et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: A preliminary report. *Circ J*. 2006;70:438-41.
76. 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;271:840-4.
77. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2005;112:3247-55.
78. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Despres JP, O'Hara G, Champagne J, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116(Suppl 11):I213-9.
79. Ata Y, Turk T, Ay D, Eris C, Demir M, Ari H, et al. Ability of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2009;12:E211-6.

80. Mendes LA, Connelly GP, McKenney PA, Podrid PJ, Cupples LA, Shemin RJ, et al. Right coronary artery stenosis: An independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:198-202.
81. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ Jr, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:559-70.
82. Manning WJ, Gelfand EV. Left atrial size and postoperative atrial fibrillation: The volume of evidence suggests it is time to break an old habit. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:787-9.
83. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415:219-26.
84. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: A model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000;101:1403-8.
85. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, Gelernt M, Sciacca R, Menchavez E. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 1993;88:2618-22.
86. Buxton AE, Josephson ME. The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias. *Chest*. 1981;80:68-73.
87. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:56-65.

88. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:338-42.
89. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003611.
90. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III236-44.
91. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;27:2846-57.
92. White CM, Caron MF, Kalus JS, Rose H, Song J, Reddy P, et al. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: The atrial fibrillation suppression trial II (AFIST II) *Circulation.* 2003;108(Suppl 1):II200-6.
93. Mostafa A, EL-Haddad MA, Shenoy M, Tuliani T. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery. *Avicenna Journal of Medicine* 2012;2(3):65-70.
94. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27:2846-57.

95. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thoracic Surg* 2006;82:1927-37.
96. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: The amiodarone reduction in coronary heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:343-7.
97. Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart* 2005;91:618-23.
98. Marin F, Pascual DA, Roldan V, Arribas JM, Ahumada M, Tornel PL, Oliver C, Gomez-Plana J, Lip GYH, Valdes M. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006;97 (1):55-60.
99. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, Garcia-Herola, Lorenzo S, Climent V, de Teresa L, Sogorb F. Efecto de dosis máximas de atorvastatina en la inflamación, trombogénesis y función fibrinolítica en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:934-40.
100. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.
101. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379-83.

102. Sius CW, Lay CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrente by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation alter successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343-1345.
103. Kumagi K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004;62:105-11.
104. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac urgery. *Circulation*. 2006;114:1455-1461.
105. Chin JH, Lee EH, Son HJ, Kim WJ, Choi DK, Park SK, Sim JY, Choi IC, Hahm KD. Preoperative treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin receptor blocker has no beneficial effect on the development of new-onset atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Clin Cardiol*. 2012 Jan;35(1):37-42.
106. Ho KM, Tan JA. Benefits and risk of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-reponse meta-analysis. *Circulation* 2009;119:1853-66.
107. Cheruku KK, Ghani A, Ahmad F, Pappas P, Silverman PR, Zelinger A, et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Prev Cardiol*. 2004;7:13-18.
108. Wijeysondera DN, Beattie WS, Rao V, Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1496-1505.

109. Dobrilovic N, Vadlamani L, Buchert B, Wright CB. Diltiazem prophylaxis reduces incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005;46:457-61.
110. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: A randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1723-8.
111. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;110:368-73.
112. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:852-72.
113. Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, Yee R, Zarnke K, Simpson C, et al. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: Trial design and pilot study results. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7:178-84.
114. Lee KS: Ibutilide, a new compound with potent class III antiarrhythmic activity, activates a slow inward Na⁺ current in guinea pig ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:99.
115. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:793-801.

116. Zarowitz B, Gheorghide M. Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: are pharmacologic choices truly changing? *Am Heart J.* 1992;123:1401-1403.
117. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 1998;81:594-8.
118. Bucerus J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: A risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:472-8.
119. Hogue CW, Jr, Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:642-7.
120. Meurin P, Weber H, Renaud N, Larrazet F, Tabet JY, Demolis P, et al. Evolution of the postoperative pericardial effusion after day 15: The problem of the late tamponade. *Chest.* 2004;125:2182-7.
121. Fan K, Lee KL, Chiu CS, Lee JW, He GW, Cheung D, et al. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2000;102:755-60.
122. Epstein AE, Alexander JC, Gutterman DD, Maisel W, Wharton JM. American College of Chest Physicians. Anticoagulation: American college of chest physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest.* 2005;128(2 Suppl):24S-7S.

123. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med.* 2000;15:56-67.
124. Daoud EG. Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. *Cardiol Clin* 2004;22:159-66.
125. Nashef S.A.M. et al. European system for cardiac operation evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999;16:9-13.
126. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003 May;24(9):882.
127. Parsonnet V et al. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation.* 1989;79:13-12.
128. Owens W.D, Felts J.A, Spitznagel E.L. ASA Physical Status Classification: A Study of Consistency of Ratings. *Anesthesiology.* 1978;49:239-243.
129. Garcia- Sabina et al. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp.* 2012(36)2:97-108.
130. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1720-9.
131. Mahmood S, Abbasati K, Mokhtar T, Herminieh A, Seyed HA, Seed D, Mehrab M. Factores determinantes de fibrilación auricular postoperatoria y el uso de recursos en cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(9):1054-60.

132. Koutlas TC, Elbeery JR, Williams JM. Myocardial revascularization in the elderly using beating heart coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1042-7.
133. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Saltyt Benth J et al. PEACE Investigators. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240-9.
134. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for High-Sensitivity. Cardiac Troponin Assays. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1753-8.
135. Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, García-Honrubia A, Cambronero F, Casas T et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010;16:950-6.
136. Roldán V, Marín F, Díaz J, Gallego P, Jover E, Romera M et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012;10:1500-7.
137. Baeza V R, Garayar P B, Moran V S, Zalaquett S R, Irarrázaval L I MJ, Becker R P, Viviani G P, Ferrada K M, Corbalán H R. Risk factors for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. A prospective analysis. *Rev Med Chil.* 2007 Aug;135(8):967-74.
138. Arribas-Leal JM, Pascual-Figal DA, Tornel-Osorio PL, Gutiérrez-García F, García-Puente del Corral J, Ray-López VG, Valdés-Chavarrí M, Arcas-Meca R.

- Epidemiology and new predictors of atrial fibrillation after coronary surgery. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Aug;60(8):841-7.
139. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiov Res* 2002; 54:230-246.
140. Fukuchi M1, Watanabe J, Kumagai K, Katori Y, Baba S, Fukuda K, Yagi T, Iguchi A, Yokoyama H, Miura M, Kagaya Y, Sato S, Tabayashi K, Shirato K. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1436-42.
141. Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke.* 2007; 38:624-30.
142. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro C, Ohe T. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thrombosis Res* 2003; 111:137-42.
143. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-4.
144. Chung MK, Martin DO, Sprecher D. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2886-91.

145. Murphy GJ, Ascione R, Caputo M, Angelini DG. Operative factors that contribute to post-operative atrial fibrillation: insights from a prospective randomized trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003; 7(2):136-9.
146. Palma-Ruiz M, García de Dueñas L, Rodríguez-Gonzalez A, Sarría-Santamera A. Análisis de la mortalidad intrahospitalaria de la cirugía de revascularización coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:687-94.

ANEXOS

ANEXO I

CLASIFICACIÓN NYHA

| | |
|------------------|--|
| Clase I | No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
| Clase II | Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
| Clase III | Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
| Clase IV | Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta. |

ANEXO II

CLASIFICACIÓN ASA: American Society of Anesthesiologists

| | |
|------------------|--|
| Clase I | Paciente saludable no sometido a cirugía electiva. |
| Clase II | Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención. |
| Clase III | Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto de miocardio antiguo, etc. |
| Clase IV | Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencia cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc. |
| Clase V | Enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera que sea mayor de 24 horas con o sin cirugía. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. |

ANEXO III**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

| | | |
|----|------------|------------|
| N° | 1ª MUESTRA | 2ª MUESTRA |
| | | |

PROTOCOLO FA POSTQUIRÚRGICA**CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Valvulopatía > ligera
- FA previa
- Cirugía sin extracorpórea
- Inestabilidad hemodinámica
- Enf. onco, infecc., reumática, hepática o renal (ClCr \leq 60)

CIRUGÍA**ANTECEDENTES**

Familiares : 0 1

HTA: 0 1 DLP 0 1 DM 0 1 TIPO 1 2 Insulina 0 1 ADOS 0 1

Tabaquismo: 0 1 2 Etilismo: 0 1 2

ICC 0 1 NYHA 1 2 3 4 ClCr:

EPOC: 0 1 SAOS : 0 1 ACV previo: Isq / Hemorrágico: 0 1

Arteriopatía: 0 1 Tiroides: 0 1 2 ASA: 1 2 3 4

E. Aditivo: E. Logístico: P. Aditivo: P. Logístico:

FÁRMACOS

AAS: 0 1 / 0 1 **Clopidogrel:** 0 1 / 0 1 **GPIIbIIIa:** 0 1 / 0 1
 B-bloqueantes: 0 1 / 0 1 Iecas: 0 1 / 0 1 ARA II: 0 1 / 0 1
 Estatinas: 0 1 / 0 1 Ca antag.: 0 1 / 0 1 Nitratos: 0 1 / 0 1
 Antiarrítmicos: 0 1 / 0 1 Diuréticos: 0 1 / 0 1 **Enoxap/HNF:** 0 1 / 0 1

DATOS CLÍNICOS

Peso: Talla: Sexo: IMC: SC:

TAS: TAD: FC :

A. Inestable 0 1 A. Estable 0 1 IAMQ 0 1 IAMnQ 0 1

ACTP/STENT:

DIAGNÓSTICO

ECGfc: ECGPR: BRD: 0 1 BRI: 0 1

Cateterismo Fecha:... Lesiones angiográficas: TCI: 0 1

EcoTSA: 0 1

FEV1: FVC:

BIOQUÍMICA

Creat: / Glucosa: / Ác.úrico: / ColT: /

TG: / HDL: / LDL: / K: / Hb1a: /

CKMB: / TroponT: / NT-proBNP: / PCR u: /

Hb: / Leucos: / N% : / L%: /

ECOCARDIOGRAFÍA

FEVI: Septo: TAPSE: DDVI: DSVI: D.AI:
 Vol.AI: Vol. Índice AI: Onda E: Onda A: E/A: AVA:
 G.Max: G.Medio: IAoligera: 0 1 HTP: 0 1 2 3

CIRUGÍA

Revascularización: 0 1 AMI: 0 1 2 ARI: 0 1 2 Safena:
 CEC: Clamp: Cardioplejía: 0 1 2 3 4 5 Tipo Cardio: 1 2
 T^a: BCIA: 0 1
 Aminas: 0 1 Adrena: 0 1 NA: 0 1 Dobuta: 0 1 Levosimendán: 0 1
 Milrinona 0 1 Desfibrilación: Antiarrítmicos: 0 1 Válvula: 1 2
 C. hematíes: Plaquetas: PFC: Fibrinógeno: Protrhcomplex:

EVOLUCION

IAM periQ: 0 1 Sangrado +24H: Reintervención: 0 1
 Monitorización en UCI.....Inicio.....Fin.....
 Monitorización Holter.....Inicio.....Fin.....
 Tiempo monitorización: 0 1 2
 ACxFA: 0 1 ACxFA UCI: 0 1 FA no sostenida: Duración: 0 1 2 3 4
 FC previa: FC media: Terapia: 0 1 Terapia motivo: 0 1 2 3 4
 Duración hasta terapia: 0 1 2 3 Fármacos FA: 1 2 3 4 CVE: 0 1
 EstanciaUCI: Estancia planta: Exitus: 0 1

ANEXO IV

EUROSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

| VARIABLES (aide) | Valeurs | Bêta (Logistic EuroSCORE) | Points (EuroSCORE) |
|--|---------|---|--|
| Age (années) | 0 | | 0 |
| Sexe féminin | | 0 | 0 |
| Urgence | | 0 | 0 |
| Créatininémie > 200 µmol/ L | | 0 | 0 |
| Fraction d'Ejection VG | | 0 | 0 |
| BPCO | | 0 | 0 |
| Chirurgie de l'aorte thoracique | | 0 | 0 |
| Artériopathie périphérique | | 0 | 0 |
| Troubles neurologiques | | 0 | 0 |
| Endocardite active | | 0 | 0 |
| Etat préopératoire critique | | 0 | 0 |
| Angor instable | | 0 | 0 |
| Infarctus myocardique (< 90 jours) | | 0 | 0 |
| PAPS > 60 mmHg | | 0 | 0 |
| Chirurgie cardiaque antérieure | | 0 | 0 |
| Réparation septale postinfarctus | | 0 | 0 |
| Chir. cardiaque associée ou non aux coronaires | | 0 | 0 |
| | | Logistic EuroSCORE: <input type="text" value="0"/> Logit = -4.789594 + Somme (bêta) + 0.0666354 *Xi (Xi = 1 si âge < 60; Xi augmente d'un point par année au delà). Mortalité prédite= $e^{(Logit)} / (1 + e^{(Logit)})$ | EuroSCORE: <input type="text" value="0"/> EuroSCORE= Somme (points) |

SCORES :

PARSONNET

| | | |
|--|--|--|
| Sexe | Age | Obésité |
| <input checked="" type="checkbox"/> Masculin | <input checked="" type="checkbox"/> < 70 ans | <input checked="" type="checkbox"/> Oui ($\geq 1.5 * \text{Poids idéal}$) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Féminin | <input checked="" type="checkbox"/> 70 - 74 ans | <input checked="" type="checkbox"/> Non |
| Diabète | Fraction d'Ejection | Hypertension |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oui (type non spécifié) | <input checked="" type="checkbox"/> $\geq 50\%$ | <input checked="" type="checkbox"/> Oui (PA > 140/90 mmHg) ou traitement antihypertenseur |
| <input checked="" type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> 30 - 49 % | <input checked="" type="checkbox"/> Non |
| Réintervention | Contrepulsion préopératoire | Anévrisme VG |
| <input checked="" type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui | <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oui, première | <input checked="" type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Non |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oui, seconde | Dialyse | Chirurgie de la valve aortique |
| Chirurgie d'urgence | <input checked="" type="checkbox"/> Oui (hémodialyse ou dialyse péritonéale) | <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oui (faisant suite à cathétérisme ou angioplastie) | <input checked="" type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui (avec gradient ≥ 120 mmHg) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Non | " <u>Modèle additif</u> " | <input checked="" type="checkbox"/> Non |
| Pontage + Valve | Analyse Univariée: Mortalité prédite postopératoire= Somme ((poids des facteurs de risque) * (1 si facteur présent, 0 si absent)) = <input type="text"/> | Chirurgie de la valve mitrale |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oui | "Etats catastrophiques" | <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| <input checked="" type="checkbox"/> Non | par ex. défaut pariétal aigu, choc cardiogénique, insuffisance rénale aiguë ou autre (sélectionnez le degré de sévérité) | <input checked="" type="checkbox"/> Oui (avec PAPS ≥ 60 mmHg) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Zéro | <input checked="" type="checkbox"/> Cinq | <input checked="" type="checkbox"/> Non |
| <input checked="" type="checkbox"/> Un | | Autres circonstances rares |
| <input checked="" type="checkbox"/> Deux | | Paraplégie, dépendance pacemaker, cardiopathie congénitale chez l'adulte, asthme sévère ou autre (sélectionnez le degré de sévérité) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Trois | | <input checked="" type="checkbox"/> Zéro |
| <input checked="" type="checkbox"/> Quatre | | <input checked="" type="checkbox"/> Un |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cinq | | <input checked="" type="checkbox"/> Deux |
| | | <input checked="" type="checkbox"/> Trois |
| | | <input checked="" type="checkbox"/> Quatre |
| | | <input checked="" type="checkbox"/> Cinq |

Modèle par régression logistique multivariée

| Facteurs de risque préopératoires (aide) (définitions) | Valeurs : 1 si oui, 0 si non (excepté pour âge et FE) | Bêta | p |
|--|---|-------|---|
| Age | <input type="text" value="0"/> | 0.054 | < 0.001 |
| Pathologie valvulaire aortique | <input type="text" value="0"/> | | NS * |
| Pontage isolé | <input type="text" value="0"/> | | 0.038 |
| Pontage + autre procédure | <input type="text" value="0"/> | | 0.002 |
| Hypercholestérolémie | <input type="text" value="0"/> | | NS |
| Diabète | <input type="text" value="0"/> | | < 0.001 |
| Etats catastrophiques | <input type="text" value="0"/> | | < 0.001 |
| Antécédents familiaux | <input type="text" value="0"/> | | NS |
| Sexe féminin | <input type="text" value="0"/> | | < 0.001 |
| Hypertension | <input type="text" value="0"/> | | 0.028 |
| Anévrisme VG | <input type="text" value="0"/> | | NS * |
| Fraction d' Ejection | <input type="text" value="0"/> | | 0.001 |
| Pathologie valvulaire mitrale | <input type="text" value="0"/> | | < 0.001 |
| Obésité | <input type="text" value="0"/> | | 0.027 * |
| Contrepulsion préopératoire | <input type="text" value="0"/> | | < 0.001 |
| Redux | <input type="text" value="0"/> | | < 0.001 |
| Tabagisme | <input type="text" value="0"/> | | NS |
| Logit = -7.032 + somme (valeurs * bêta) | | | * facteurs prédictifs de risque de mortalité dans l'analyse univariée |
| Mortalité prédite dans les 30 jours = $1 / (1 + e^{(-\text{Logit})})$ | | | |

Mortalité prédite

ANEXO V

1. **High-sensitivity troponin T a biomarker for the development of atrial fibrillation after cardiac surgery.**

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery Advance Access published October 25, 2013.

2. **Colesterol HDL y troponina T ultrasensible como biomarcadores predictivos de fibrilación auricular postoperatoria.**

HDL cholesterol and high-sensitive troponin T as predictive biomarkers of atrial fibrillation after heart surgery.

Archivos de Cardiología de México. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2014.12.007>

3. **Von Willebrand factor is involved in atrial fibrillation development in ischaemic patients after cardiac surgery.**

Artículo enviado a revisión.