



**UNIVERSIDAD DE MALAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA**

**TEST DE SCREENING EN PATOLOGIA ENDOCRINA COMO  
RESPONSABLE DE FIBRILACION AURICULAR**

Isabel María Piñero Uribe

Bajo la dirección de los doctores

D. Francisco Tinahones Madueño


D. Manuel de Mora Martín

**Málaga, 2015**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Isabel María Piñero Uribe

 <http://orcid.org/0000-0002-0948-836X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral realizado por D<sup>a</sup>. Isabel M<sup>a</sup> Piñero Uribe con título «Test de screening en patología endocrina como responsable de fibrilación auricular» ha sido realizado en el Servicio de Cardiología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, bajo la dirección de los doctores D. Francisco José Tinahones Madueño y D. Manuel de Mora Martín, considerando que cumple todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

A mi familia y, en especial, a mi hija Sofía.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **AGRADECIMIENTOS**

A los doctores D. Francisco José Tinahones Madueño y D. Manuel de Mora Martín, sin cuyo apoyo tanto científico como personal no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A todo el equipo del Servicio de Laboratorio del Hospital Regional por su inestimable ayuda e interés, especialmente a la Dra. Díez de los Ríos sin cuya aportación en esta investigación no hubiese sido posible.

A mis compañeros Adjuntos y Residentes de Cardiología del Hospital Carlos Haya por su ayuda desinteresada y su paciencia infinita.

A mi esposo, por el apoyo incondicional y el aliento recibido a lo largo de todo el proyecto.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



<b>ÍNDICE</b> .....	1
<b>1. CONSIDERACIONES GENERALES DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR</b> .....	7
1.1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN.....	7
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	8
1.3. ETIOPATOGENIA.....	10
1.3.1. CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA, CONTRÁCTIL Y ESTRUCTURALES.....	10
1.3.2. RELACION CON EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.....	15
1.3.3. FACTORES GENÉTICOS.....	16
1.4. FACTORES ASOCIADOS.....	18
1.4.1. DIABETES. ....	18
1.4.2. HIPERTENSION ARTERIAL.....	18
1.4.3. SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO. ....	19
1.4.4. INSUFICIENCIA CARDIACA, VALVULOPATÍAS Y CARDIOPATÍA ISQUEMICA.....	20
1.4.5. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.....	23
1.4.6. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.....	23
1.4.7. CIRUGIAS TORACICAS Y PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS.....	24
1.4.8. ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES.....	27
1.4.9. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.....	27



1.4.10. CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL.....	28
1.4.11. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.....	29
1.4.12. EJERCICIO FISICO DE RESISTENCIA.....	29
1.4.13. OBESIDAD.....	30
1.5. PROBLEMAS DERIVADOS DE LA FA.....	30
1.5.1. MORTALIDAD.....	30
1.5.2. INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	31
1.5.3. ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA.....	31
1.5.4. TAQUIMIOCARDIOPATÍA.....	33
1.5.5. ISQUEMIA CARDÍACA.....	33
1.5.6. LIMITACION DE LA CALIDAD DE VIDA.....	35
1.6. PRESENTACION CLINICA.....	36
1.6.1. PALPITACIONES.....	37
1.6.2. DOLOR TORACICO.....	37
1.6.3. DISMINUICION DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO.....	38
1.6.4. SINCOPE Y PRESINCOPE.....	39
1.6.5. OTROS SINTOMAS.....	39
1.7. EVALUACION CLINICA.....	41
1.7.1. HISTORIA CLÍNICA.....	41
1.7.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	42
1.8. TERAPEUTICA.....	42
1.9. COSTES SOCIOECONOMICOS.....	44
1.9.1. COSTES DIRECTOS.....	44
1.9.2.COSTES ATRIBUIBLES A LAS COMPLICACIONES.....	45
<b>2. RELACION ENTRE PATOLOGIA ENDOCRINA Y CORAZÓN.....</b>	<b>47</b>



2.1. HORMONA TIROIDEA.....	47
2.1.1. HIPERTIROIDISMO.....	49
2.1.2. HIPOTIROIDISMO.....	50
2.1.3. PATOLOGIA TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA.....	52
2.2. PROLACTINA.....	53
2.3. HORMONA PARATIROIDEA.....	54
2.3.1. HIPERPARATIROIDISMO.....	55
2.3.2. HIPOPARATIROIDISMO.....	56
2.4. EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. ....	57
2.4.1. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.....	57
2.4.2. HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO.....	59
2.5. CATECOLAMINAS.....	59
2.6. CORTISOL.....	60
2.7. SINDROME METABOLICO.....	65
<b>3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>68</b>
3.1. HIPOTESIS.....	68
3.2. OBJETIVOS.....	69
<b>4. PACIENTES Y METODOLOGÍA.....</b>	<b>69</b>
4.1. PACIENTES .....	69
4.2. METODOLOGÍA.....	72
4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	72
4.2.2. AMBITO DEL ESTUDIO.....	72
4.2.3. RECOGIDA DE VARIABLES.....	72
4.2.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	78



<b>5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>79</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>80</b>
6.1. DESCRIPCION POBLACIONAL.....	80
6.2. SINDROME METABOLICO.....	87
6.3. RESULTADO ANALITICO DE LOS TEST DE SCREENING.....	87
6.3.1. DATOS ANALITICOS GENERALES.....	87
6.3.2. TIROTROPINA.....	90
6.3.3. PROLACTINA.....	91
6.3.4. PARATHORMONA.....	101
6.3.5. METANEFRIAS EN ORINA.....	112
6.3.6. ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA.....	113
6.3.7. CORTISOL.....	119
6.3.8. RELACION ENTRE ALTERACION DE LOS TEST DE SCREENING Y CALIDAD DE VIDA.....	126
<b>7. DISCUSION.....</b>	<b>127</b>
7.1. SINDROME METABÓLICO.....	127
7.2. TIROTROPINA.....	127
7.3. PROLACTINA.....	128
7.4. PARATHORMONA.....	130
7.5. METANEFRIAS.....	131
7.6. ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA.....	132
7.7. CORTISOL.....	133



7.8. ASOCIACION ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES Y LA APARICION DE FA PERMANENTE O PAROXISTICA.....	134
7.9. ASOCIACION DE LA COEXISTENCIA DE TEST DE SCREENING ALTERADOS Y CALIDAD DE VIDA.....	134
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>135</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>136</b>





# 1. CONSIDERACIONES GENERALES DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

## 1.1. CONCEPTO Y CLASIFICACION.

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular en la que la aurícula se activa de manera descoordinada sin contracción efectiva. El diagnóstico se realiza con el electrocardiograma (ECG), que muestra intervalos RR irregulares y ausencia de ondas P, que se sustituyen por ondas «f». La actividad auricular se caracterizan por ser pequeñas, de morfología cambiante, rápidas e irregulares. En ocasiones, estas ondas «f» son más evidentes (FA de onda gruesa), sobretodo en los episodios cortos de las formas de presentación paroxística, mientras que en otras ocasiones hay casi ausencia total de actividad auricular, principalmente en el caso de pacientes con valvulopatía mitral muy evolucionada y FA de larga evolución. [1]

Clínicamente se puede presentar como disnea, fatigabilidad con el ejercicio, dificultad para conciliar el sueño, dificultad para respirar, mareo o síncope, palpitaciones, sensación de calor, cefalea, disminución de la capacidad de concentración, dolor torácico (aunque no haya coronariopatía subyacente), sudoración...[2].

Podemos distinguir diferentes tipos de FA:

- La **FA paroxística** es autolimitada, normalmente dentro de las 48 horas. Aunque las crisis paroxísticas pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 horas es clí-

nicamente importante: después de ese momento la probabilidad de una cardioversión espontánea es menor, y debe considerarse la anticoagulación si tiene indicación o se piensa en una futura cardioversión.

- Se considera **FA persistente** cuando un episodio de FA dura más de 7 días
- FA persistente de larga duración es la que se ha prolongado durante 12 meses o más.
- Se considera **FA permanente** cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico). Más que un atributo fisiopatológico se trata de una actitud terapéutica. Esta actitud puede depender de los síntomas, eficacia del tratamiento y de las preferencias del paciente y el médico.
- **FA no valvular:** se trata de aquellas FA que aparecen en pacientes que no presentan estenosis mitral, prótesis valvulares cardíacas (biológicas o mecánicas) o reparación de la válvula mitral. [1]

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

La problemática de la fibrilación auricular viene dada por sus cifras epidemiológicas. Diversos estudios americanos calculan que en EE.UU la prevalencia es del 1,12% y que esta cifra se irá incrementando en los próximos años, alcanzando el doble hacia 2050 como consecuencia del envejecimiento poblacional, alcanzando 7-12 millones de personas según los diferentes estudios. [3,4]

En Europa, la prevalencia se sitúa entre el 1 y el 2%, siendo la previsión que alcance el doble en los próximos 50 años.

En España se realizó en 2013 un estudio transversal en población mayor de 40 años



y se encontró que la prevalencia era considerablemente elevada, alrededor del 4,4% (más de un millón de pacientes), similar en varones y mujeres y que aumenta progresivamente con la edad [6] pero carecemos de estudios realmente epidemiológicos y hay datos muy diferentes entre sí.

En EE.UU. se encontró que la prevalencia aumentaba significativamente con la edad. El 45% de los pacientes con FA tenían 75 años o más. La prevalencia en personas menores de 50 años fue de 0,1%, frente al 9% observado en personas de 80 o más años. La prevalencia fue ligeramente mayor en hombres que en mujeres en cualquier rango de edad. La prevalencia también fue mayor en pacientes de raza blanca por encima de los 50 años frente a pacientes de raza negra en el mismo rango de edad (2,2% vs. 1,5%). [7]

En Europa, los datos son similares. La prevalencia de FA en los pacientes de más de 50 años fue del 5,5% (también con un ligero aumento de la prevalencia de los hombres respecto a las mujeres). También aumenta significativamente con la edad. La prevalencia en personas de 55-60 años fue de 0,7%, afrente al 17,8% en mayores de 85 años. También se encontró que la incidencia de FA aumenta con la edad. En personas de 55-60 años la incidencia fue de 1,1/1.000 habitantes-año, frente a 20,7/1.000 personas-año en el tramo de 80-85 años, estabilizándose en personas mayores de 85 años. [8]

En España los datos no son tan completos aunque orientan a que la situación sería similar a la que se presenta en EE.UU. y el resto de Europa. [9,10]. La prevalencia estaría básicamente constituida por FA permanente (alrededor del 60%), seguida de la paroxística (14%), persistente (13%). [11]

### **1.3. ETIOPATOGENIA.**

La FA se caracteriza por tender a la autopropagación. Existen cambios en la función y estructura de la aurícula que explican el desarrollo de un sustrato arritmogénico. Los mecanismos de la FA son complejos y aunque en los últimos años hay avances en diferentes direcciones, la etiopatogenia no es aún del todo conocida. Lo que los diferentes estudios parecen orientar es que podrían existir diferentes mecanismos moleculares en los diferentes contextos clínicos, es decir, que los mecanismos fisiopatológicos no serían los mismos en un paciente sin cardiopatía estructural que uno que tenga insuficiencia cardíaca o una valvulopatía, o incluso en las FA familiares.

#### **1.3.1. CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA, CONTRÁCTIL Y ESTRUCTURALES.**

Uno de los mecanismos descritos sería una alteración o remodelado eléctrico. Inicialmente se propuso la teoría del origen focal que proponía la existencia de uno o varios focos que, al descargar rápidamente, causarían y perpetuarían la FA [12]. La teoría de la reentrada múltiple sería algo más compleja. Habría un acortamiento del potencial de acción y del periodo refractario auricular, así como una pérdida de adaptación de ambos a la frecuencia cardíaca. Por otro lado habría una disminución de la velocidad de conducción. Esto permitiría el mecanismo de la reentrada al mantenerse siempre una zona excitable en el circuito. Como se verá más adelante, diferentes teorías en cuanto a los canales de calcio o las uniones gap de los miocitos auriculares se han propuesto para explicar a nivel molecular dichas alteraciones en la conducción auricular. No obstante, el acortamiento del potencial de acción y el periodo refractario auricular no son los

únicos responsables de la FA permanente ya que se ha comprobado que tras periodos muy prolongados en FA el remodelado eléctrico puede ser completamente reversible. El periodo refractario auricular suele recuperarse al poco tiempo de la cardioversión aunque la vulnerabilidad de la recaída puede mantenerse hasta semanas después de que el remodelado desaparezca [13].

Igualmente, tras una cardioversión persiste una alteración de la contractilidad auricular que se correlaciona con la duración de la FA y que la recuperación completa de la contractilidad auricular puede durar meses si ha sido una FA prolongada más de 6 meses. Este aturdimiento auricular es independiente del tipo de cardioversión que se realice y puede ser responsable de aparición de trombos «de novo» tras una cardioversión con el consiguiente peligro embolígeno.

Mientras la disfunción contráctil auricular tras FA de corta duración parece relacionarse con cambios en el metabolismo celular, los episodios prolongados se asocian a cambios adicionales que causan una disfunción persistente, debido principalmente a la reducción de las corrientes de calcio de tipo L. La miolisis de miocitos auriculares causa una pérdida adicional de la contractilidad. Este mecanismo explica en parte la brecha temporal existente entre la recuperación del remodelado eléctrico (días) al contractil (meses).

Por otro lado, se producen también cambios estructurales. La FA causa alteraciones de la ultraestructura de los miocitos auriculares similares a las producidas en los miocitos ventriculares sometidos a una isquemia crónica (hibernación). Se produce una diferenciación hacia un estadio fetal del desarrollo. Los cambios estructurales que su-



fren los miocitos auriculares incluyen: incremento del tamaño celular (hipertrofia), acumulación perinuclear de glucógeno, pérdida central de sarcómeros (miolisis), alteraciones en la expresión de conexinas, cambios en la morfología de las mitocondrias, fragmentación del retículo sarcoplásmico, distribución homogénea de la cromatina nuclear y cambios en la cantidad y localización de proteínas estructurales celulares [14]. Como ya se ha comentado, las alteraciones en la distribución de las conexinas pueden jugar un papel en la formación de un sustrato para el desarrollo de circuitos de microrreentradas, aunque su contribución exacta requiere investigación adicional. La hipertrofia de los miocitos podría aumentar el retraso en la propagación del estímulo eléctrico entre miocitos en sentido transversal, aumentando el fenómeno de anisotropía.

Estos cambios estructurales causados por la FA no se pueden atribuir a un proceso degenerativo, puesto que están ausentes signos de cambios irreversibles hacia la muerte celular, así como los marcadores de apoptosis. Se consideran que son consecuencia de la sobrecarga crónica de calcio y el estrés metabólico.

Por otro lado, también se ha descrito la aparición de cambios degenerativos, como la fibrosis pero esta podría asociarse con mayor frecuencia a pacientes con edad avanzada o con cardiopatías estructurales asociadas. Lo que no está claro es si la fibrosis se debe a la FA per se o la cardiopatía de base [14] o si quiera si es un factor causal en sí misma, pero ha cobrado gran importancia ya que diversos fármacos han demostrado retrasar el remodelado estructural y disminuir la estabilidad en FA en probable relación a su efecto antifibrótico (estatinas, ácidos grasos poliinsaturados, y en especial, IECAS y bloqueadores de los receptores de angiotensina).

Los anteriores procesos, remodelado eléctrico, contráctil y estructural se interrela-

cionan entre sí. Se ha propuesto un mecanismo de retroalimentación entre los tres tipos de remodelado anteriormente descritos:

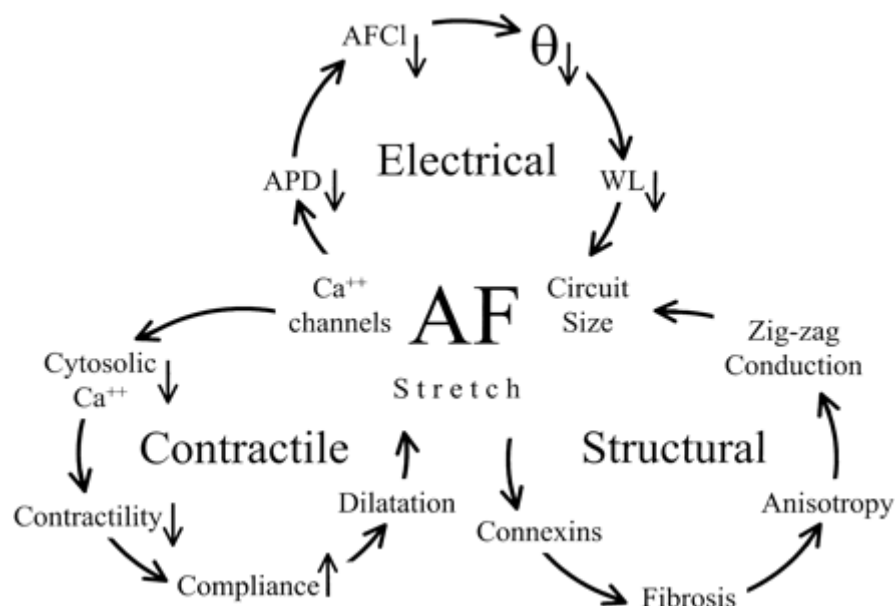


Figura 1. Tomada de Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-46. [15]

La disminución de la actividad de los canales del calcio sería el mecanismo inicial del remodelado eléctrico y contráctil. El estiramiento de los miocitos auriculares produce una pérdida de contractilidad que actúa de estímulo al remodelado estructural. El resultado es la dilatación de la aurícula, que favorece la aparición de circuitos de reentrada (refractoriedad acortada y velocidad de conducción disminuida) y la anisotropía (conducción en zig-zag), ésta última sería resultado de la alteración de la expresión de

las conexinas o de la estructura auricular (fibrosis endo y perimisial o disociación de haces auriculares).

La inflamación, bien por una enfermedad sistémica con aumento de PCR, o por la misma miolisis pueden promover o estabilizar la FA. Existe una relación con la elevación de la PCR y la incidencia y prevalencia de FA, y hay estudios que relacionan el incremento de la PCR con la probabilidad de padecer en FA en el contexto de un síndrome coronario agudo o en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar. [16]

La PCR y la IL-6 se relacionan con un estado protrombótico, asociándose a un aumento de los eventos cardiovasculares.

Las células inflamatorias activadas (monocitos, macrófagos y linfocitos) desencadenan la disfunción endotelial, la activación plaquetaria y el incremento de la producción de fibrinógeno. Los linfocitos activados sintetizan la IL-2 y la IL-6, mientras que los monocitos y macrófagos producen IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos y factor de necrosis tumoral alfa. La IL-6 estimula la síntesis de fibrinógeno y aumenta la expresión del factor tisular. La IL-8 aumenta el factor de von Willebrand y la selectina P. Se producen interacciones entre las células mononucleares y las plaquetas resultado de la sobreexpresión del FT en las células mononucleares que finalizarían activando las plaquetas. Estas plaquetas activadas en la FA inducen la producción de otros biomarcadores inflamatorios a través de vías mediadas por CD40-CD40L que perpetuarían este círculo. [17].

Además, esta activación de factores de la coagulación, junto con la estasia sanguínea que se produce a nivel auricular, explicaría la trombogenicidad de la FA que posteriormente se relaciona clínicamente con ICTUS, etc.

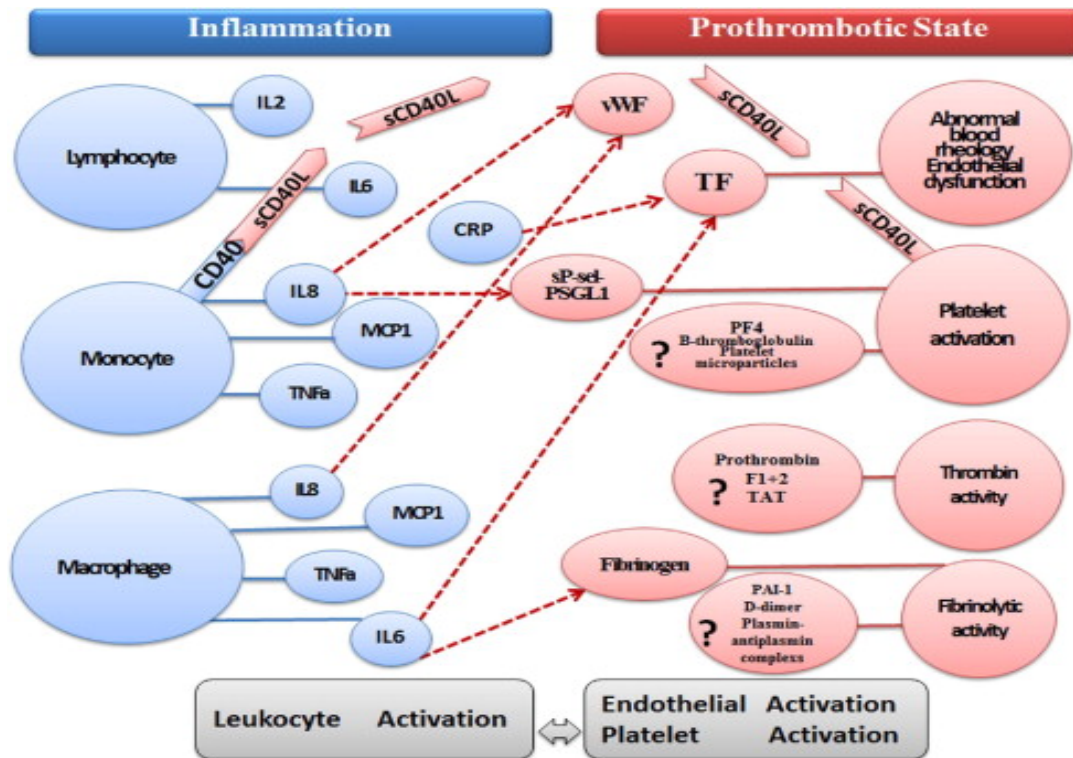


Figura 2. Tomada de Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2263-70.

### 1.3.2. RELACION CON EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

La angiotensina II posee propiedades proinflamatorias, incrementando la producción de citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión y selectinas [18], y recluta neutrófilos. A su vez, la inflamación por sí misma actúa como estímulo para la producción de angiotensina. Por ejemplo, la PCR y el TNF- $\alpha$  aumentan receptores de angiotensina de tipo I de las células musculares lisas vasculares y de los fibroblastos cardiacos, respectivamente. El tejido auricular humano también expresa receptores de la angiotensina

II. Además, el tejido auricular humano expresa la enzima convertidora de la angiotensina, con la capacidad de producir a nivel local la angiotensina II. Existe evidencia histológica que confirma que los diferentes tipos de FA dan lugar a un aumento en la expresión del receptor de angiotensina II, y esto podría estar relacionado con un aumento de la muerte celular auricular y la infiltración leucocitaria. Se ha relacionado la existencia de determinados polimorfismos del gen del SRAA con un riesgo incrementado de desarrollo de FA. Todos estos datos van a favor de que puede existir un nexo entre la FA, el SRAA y la inflamación.

### **1.3.3. FACTORES GENÉTICOS.**

Tanto estudios epidemiológicos como los estudios realizados en familias con FA de aparición temprana han demostrado una base genética de la FA [19,20].

Se han identificado mutaciones en los genes KCNQ1, KCNE2, KCNJ2 y KCNJ5, que provocan hiperfunción de los canales de K, acelerando la repolarización y acortando el potencial de acción y, en consecuencia haría posible el mantenimiento de pequeños circuitos de reentrada y facilitaría el mantenimiento de la FA. En el extremo opuesto, una mutación en el gen KCNA5 que causa una pérdida de función, alarga la repolarización celular, capaz de provocar postpotenciales precoces que pueden iniciar episodios de FA [21-24].

También, mutaciones en el gen SCN5A, que codifica la función de las corrientes de Na (relacionado con el síndrome de Brugada y de QT largo), se asocian a la aparición de FA. Una de ellas ocasiona retraso en su inactivación que daría lugar a una prolongación de la duración del potencial de acción y a la aparición de postpotenciales. En otra, habría un aumento de su función, aumentando la excitabilidad celular [25].





Adicionalmente, fibrosis y remodelación del canal iónico no son mecanismos mutuamente excluyentes. Los ratones heterocigotos para SCN5A presentan fibrosis relacionada con la edad en el nodo sinoauricular, así como en aurículas y los ventrículos. Por lo tanto, es razonable suponer que la remodelación estructural e iónica puede contribuir a la disfunción nódulo sinoauricular sinérgicamente, en especial en la población de edad avanzada [26]

Una mutación en el gen que codifica el péptido natriurético auricular produciendo un aumento de sus niveles circulantes se relaciona con la aparición de FA. Aunque el mecanismo no está claro, parece que podría acortar la repolarización celular, pero también podría actuar a través de mecanismos inflamatorios, ya que el péptido natriurético auricular es un conocido mediador de inflamación.

Otra alteración genética identificada afecta a la función de las conexinas de las uniones celulares facilitando la transmisión intracelular del impulso eléctrico. Se ha identificado una mutación en la conexina 40, que se encuentra en la aurícula pero no en el ventrículo, que produce una pérdida de función heterogénea ocasionando una dispersión de la velocidad de conducción en el tejido auricular, que favorecería la reentrada[27].

El hecho de que alteraciones tan diferentes e incluso opuestas se relacionen con la aparición de FA da una idea de la complejidad y variedad de sus mecanismos y permite entender la respuesta tan variada a los tratamientos que presentan en la clínica los pacientes.

#### **1.4. FACTORES ASOCIADOS.**

Estudios clásicos derivados del Framingham demostraron que el hombre tenía unas 1,5 veces mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular que las mujeres. La diabetes (OR 1,4 para los hombres y 1,6 para las mujeres) , la hipertensión (OR 1,5 para los hombres y 1,4 para las mujeres) , la insuficiencia cardiaca congestiva (OR 4,5 para los hombres y 5,9 para las mujeres) , y la enfermedad valvular (OR 1,8 para los hombres y 3,4 para las mujeres ) se asociaron significativamente con el riesgo de fibrilación auricular en ambos sexos. El infarto de miocardio (OR 1,4 ) se asoció significativamente con el desarrollo de la fibrilación auricular en los hombres. Las mujeres fueron significativamente más propensas que los hombres a tener enfermedad cardíaca valvular como factor de riesgo para la fibrilación auricular [28].

##### **1.4.1. DIABETES.**

En el estudio Framingham se siguieron 2.641 mujeres y 2.090 hombres de la cohorte original, de entre 55 y 94 años de edad, sin historia previa de FA apareciendo como factor de riesgo independiente para la aparición de FA, independientemente del sexo.

##### **1.4.2. HIPERTENSION ARTERIAL.**

También se conoce desde hace tiempo la asociación fuerte con la HTA. En un estudio de 1995 Krahn demostró dicha relación. De los 3.983 miembros del estudio, 299 (7,5%) desarrollaron fibrilación auricular durante 154,131 personas-años de observación, aumentando la incidencia con la edad. La tasa de fibrilación auricular fue 1,42 veces mayor en los hombres con antecedentes de hipertensión.

Un estudio epidemiológico más reciente y con un número mucho mayor de pacien-

tes, realizado sobre pacientes hipertensos demostró que la FA estuvo presente al inicio del estudio en 423 participantes (1,1%), más frecuentes en los hombres (OR: 1,72). Su prevalencia aumenta con la edad y se asoció con las enfermedades del corazón, enfermedades cardiovasculares, la obesidad y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad <35 mg / dl. La FA de nueva aparición se asoció con los mismos factores de riesgo basales más electrocardiograma hipertrofia ventricular izquierda. Ocurrió en 641 participantes (2,0%) y, con excepción de la doxazosina, no difirió por grupo de tratamiento antihipertensivo. [30]. Así, de este estudio podemos concluir que la incidencia de FA se relaciona más con las características demográficas y clínicas de los pacientes (edad , sexo, presencia de enfermedad cardiovascular) que con el tipo de tratamiento hipotensor recibido, esto es importante de cara a decidir el tratamiento.

#### **1.4.3. SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO.**

La asociación entre síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) con la fibrilación auricular se ha sugerido en varios estudios.

Kanagala realizó en 2003 un estudio que analizó la recurrencia de FA en pacientes referidos para cardioversión eléctrica[31] . En el caso de pacientes con SAHS no tratado (o tratado de forma inadecuada) la recurrencia al año fue del 82%, frente al 42% en los pacientes con SAHS con tratamiento óptimo.

En un metaanálisis reciente que englobó 3.995 pacientes procedentes de 6 estudios se analizó la relación entre SAHS y recurrencia de FA tras procedimiento de ablación de venas pulmonares [32]. La conclusión fue que los pacientes con SAHS tienen un 25% más de riesgo de recurrencia que los que no lo padece.

#### 1.4.4. INSUFICIENCIA CARDIACA, VALVULOPATÍAS Y CARDIOPATÍA ISQUEMICA.

Krahn demostró que la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca valvular, y la miocardiopatía eran importantes, pero no comunes factores de riesgo. El riesgo para la fibrilación auricular se incrementó con el infarto de miocardio y la angina. Como curiosidad cabe añadir que el RR para la fibrilación auricular fue más fuerte en el inicio de la enfermedad isquémica del corazón y disminuye con el tiempo [29].

Durante el estudio Framingham se observó que FA e insuficiencia cardíaca coexistían con frecuencia, por lo que analizó la relación entre ellas en términos de secuencia temporal e influencia de una en otra sobre la mortalidad. En el estudio, 1.470 personas desarrollaron FA y/o insuficiencia cardíaca. En total fueron 382 personas las que desarrollaron ambas patologías (al 21% se le diagnosticaron ambas simultáneamente, 38% desarrollaron FA en primer lugar y el 41% restante, insuficiencia cardíaca al inicio). Se asociaron a peor pronóstico por aumento de la mortalidad tanto el desarrollo de FA sobre insuficiencia cardíaca preexistente como el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con FA previa [33].

En cuanto a la asociación con insuficiencia cardíaca, los estudios son controvertidos. Por un lado, el estudio CHARM realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, que aleatorizaba a los pacientes a la toma de candesartán versus placebo en cerca de 8000 pacientes, pero que dividía en los pacientes con función sistólica deprimida y pacientes con fracción de eyección preservada, la proporción de ambos grupos que presentaban FA era similar y que en ambos grupos se asociaba con mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular y mortalidad de cualquier causa, independientemente de la fracción de eyección inicial.

Por otro lado, estudios como el V-HeFT I y V-HeFT II, que analizó la relación entre la aparición de FA en estudios de Holter con morbilidad por insuficiencia cardíaca no encontraron diferencias entre ambos grupos en mortalidad global, muerte súbita, hospitalización por causa cardíaca ni accidentes cerebrovasculares. Este estudio se realizó sobre un número de pacientes mucho menor y con un grado de insuficiencia cardíaca leve a moderado.

En el capítulo de cardiopatías valvulares, el origen reumático es el que con mayor frecuencia se asocia a la aparición de FA. Pero dentro de la afectación reumática, hay diferencias significativas según sea la válvula afectada. Así, cuando la válvula afectada es la aórtica la presencia de FA no es habitual. Sin embargo, cuando la válvula afectada es la mitral, alcanza el 29% en caso de estenosis aislada, el 52% en caso de doble lesión e incluso el 70% cuando se asocian doble lesión mitral acompañada insuficiencia tricuspídea. Se describió además, que los parámetros más importantes que predecían el desarrollo de FA eran el diámetro de la aurícula izquierda y la edad [34]

La incidencia de arritmias en pacientes con prolapso valvular mitral es muy variable en los estudios existentes, debido a la heterogeneidad de las poblaciones que se han estudiado. En un intento de aclarar si el prolapso mitral se asociaba a mayor riesgo de arritmias, el estudio Framingham analizó a 84 pacientes con prolapso mitral sin insuficiencia mitral significativa asociada diagnosticado por ecocardiografía bidimensional y los comparó con un grupo control de 3.403 individuos, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a incidencia de FA. Sin embargo, cuando existe insuficiencia mitral significativa asociada, la incidencia de arritmias difiere. La presencia de insuficiencia mitral moderada a severa se ha demostrado como predictor independiente de aparición de FA.



Finalmente, en el caso de la cardiopatía isquémica crónica estable, hay diferentes estudios con resultados diferentes. Por un lado, algunos no encuentran alta asociación con FA si no se asocia a edad avanzada, sexo masculino, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca [35] aunque hay estudios que sugieren que la ausencia de algunas ramas auriculares en la angiografía se asociaría a la aparición de FA, orientando a un origen isquémico de la misma y otros demuestran peor pronóstico en pacientes con FA remitidos a una prueba de valoración de isquemia.

El caso es distinto cuando se trata de un evento isquémico agudo, como un IAM, hecho que se asocia con la aparición en esas circunstancias de complicaciones propias del momento agudo tales como insuficiencia cardíaca o isquemia auricular [36,37]. Aún sin quedar claro si la aparición de FA es causa o consecuencia de dichas complicaciones, lo cierto es que los pacientes que cursan con FA durante el momento agudo se asocian a peor pronóstico. En el estudio GUSTO -III, de los 13.858 pacientes con ritmo sinusal al inicio del estudio, 906 presentaron FA/flutter y 12.952 no. Se ajustaron las diferencias entre ambos grupos. La insuficiencia cardíaca, hipotensión, bloqueo cardíaco de tercer grado, y la fibrilación ventricular fueron predictores independientes de FA de nuevo inicio. La OR para la muerte entre los pacientes con versus aquellos sin AF fue 2,74. Después de ajustar por las diferencias iniciales, el OR se redujo a 1,63. Incluso tras el ajuste por otras complicaciones en el hospital que ocurrieron antes de la aparición de la FA reduce la OR a 1,49. Así, el estudio concluye que la FA ocurre secundaria a otras complicaciones postinfarto pero presagia independientemente un peor pronóstico.



#### **1.4.5. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.**

La incidencia de FA en pacientes con miocardiopatía hipertrófica es mayor que en la población general. Se estima que un 5% de los pacientes ya la tiene al diagnóstico de la enfermedad y un 10% la desarrolla en los 5 años siguientes.

La aparición de FA suele suponer un deterioro clínico de los pacientes, con aumento de su disnea habitual y disminución de la capacidad de ejercicio. Este empeoramiento sintomático en la mayoría de los casos transitorio.

Una vez más hay estudios contradictorios sobre el pronóstico. Ya que hay estudios que reflejan que no se hay diferencias significativas pronósticas entre el grupo de pacientes con FA y el grupo de pacientes sin la arritmia [39] y estudios que ven empeoramiento tanto de morbilidad como de mortalidad (hasta el triple en el caso de los pacientes en FA) , a expensas de ICTUS y de insuficiencia cardíaca [40].

#### **1.4.6.CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.**

Se calcula que la prevalencia global de FA en pacientes con cardiopatía congénita alcanza el 15%. De entre todas las cardiopatías congénitas destacan la comunicación interauricular (la cardiopatía congénita más frecuente tras la válvula aórtica bicuspid), la anomalía de Ebstein y la cirugía de Fontan previa [41].

Hasta un 20% de pacientes con CIA presentan FA, arritmia que suele persistir a pesar del cierre [42,43]

La anomalía de Ebstein es una cardiopatía infrecuente. Sin embargo, las arritmias auriculares son una complicación habitual. Aunque las taquicardias por reentrada por vía accesoria son quizá las más reconocidas, la prevalencia de FA es elevada, especialmente en etapas más avanzadas de la enfermedad y tras corrección quirúrgica, lo que no sorprende teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes presenta dilatación

importante de la aurícula derecha y cicatrices secundarias a la cirugía [44].

La operación de Fontan y sus modificaciones se ha utilizado para tratar la atresia tricúspide, la atresia pulmonar o el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, aunque la asociación con FA es menor que con otras arritmias.

#### **1.4.7. CIRUGIAS TORACICAS Y PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS.**

La aparición de FA se produce en 10% a 65% de los pacientes después de la cirugía cardíaca, generalmente en el segundo o tercer día postoperatorio. La fibrilación auricular postoperatoria se asocia con aumento de la morbilidad y mortalidad, y estancias hospitalarias más largas. El uso profiláctico de los bloqueadores beta-adrenérgicos reduce la incidencia de fibrilación auricular postoperatoria y debería ser administrada antes y después de la cirugía cardíaca a todos los pacientes que no tengan contraindicación para los mismos. La amiodarona profiláctica debería ser considerada en pacientes de muy alto riesgo. Para los pacientes que desarrollan fibrilación auricular tras cirugía cardíaca, se debe seleccionar una estrategia de control del ritmo o de frecuencia. Solo los pacientes que estén hemodinámicamente inestables o altamente sintomáticos, o que tienen una contraindicación para la anticoagulación, deben tratar de revertirse a ritmo sinusal con la cardioversión eléctrica, amiodarona, o ambos si requiere. El tratamiento de los pacientes restantes debería centrarse en el control de frecuencia, porque la mayoría de ellos de forma espontánea revertir a ritmo sinusal dentro de 6 semanas después del alta. Todos los pacientes con fibrilación auricular persistente durante más de 24 a 48 horas y sin contraindicación deben recibir anticoagulación [45].

Dentro de las cirugías cardíacas, las que con mayor frecuencia se asocian a FA son las valvulares (37-50%). La revascularización coronaria aislada se asocia a un 15-40%





de aparición de FA. Sin embargo, la combinación de ambas suele ascender hasta el 60%. Tras un trasplante cardíaco, sin embargo, ocurre solamente en el 11-24% de los casos.

El desarrollo de FA se ha atribuido a cambios en las propiedades electrofisiológicas del tejido auricular: dispersión de los periodos refractarios, cambios en la velocidad de conducción del impulso, cambios en los potenciales transmembrana.

Se han identificado factores predisponentes preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios. Entre los primeros se encuentra la edad avanzada, la hipertensión arterial, el sexo masculino, la historia previa de arritmias auriculares y existencia de presiones de llenado elevadas (presión telediastólica del ventrículo izquierdo). El tiempo de isquemia prolongado o la técnica de canulación empleada se han relacionado también con la aparición de FA. El uso de revascularización sin circulación extracorpórea frente al convencional se asocia a la aparición de FA en un menor número de casos.

El compromiso respiratorio, bien por problemas previos pulmonares, por complicaciones infecciosas pulmonares o por la necesidad de ventilación mecánica prologada serían los factores postoperatorios más destacables.

El implante de válvulas aórticas transcáteter aunque relativamente recientes, tienen ya un estudio de 2012 en el que se estudiaron los factores predisponentes para la aparición de FA de novo. Ésta ocurrió en alrededor de un tercio de los pacientes sin historia previa de FA sometidos a TAVI, y su incidencia fue aumentado en los pacientes con un mayor tamaño de aurícula izquierda, y los sometidos a TAVI transapical. La aparición de FA se asoció con un mayor tasa de ictus / embolia sistémica, pero no una mayor mortalidad, a los 30 días ya 1 año de seguimiento [46].

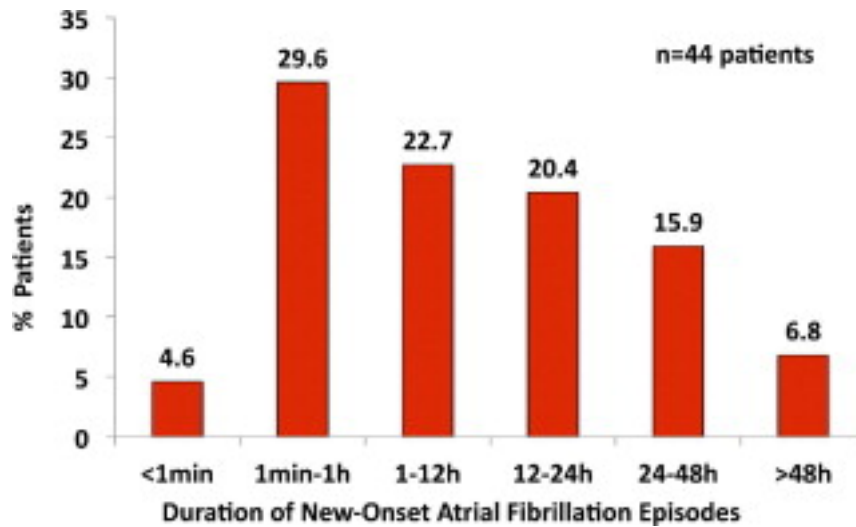


Figura 3. Tomada de Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (2): 178-88.

En cuanto a la cirugía no cardíaca hay varios estudios clásicos al respecto. Entre ellos destaca el de Polanczyk por su gran número de pacientes. Siguió más de 4000 pacientes mayores de 50 años e investigó la aparición de arritmias supraventriculares en pacientes previamente en ritmo sinusal, su correlación con la aparición de clínica y la prolongación de la estancia hospitalaria, atribuible a FA, concluyendo que su aparición era frecuente y que alargaba la estancia de forma independiente [47].

La asociación en algunas series alcanzan un 22%, asociándose, además de a mayor estancia hospitalaria, a mayor tasa de complicaciones como ICTUS, independientemente de si se trataba de videotoracoscopia o de toracotomía abierta [48].

#### **1.4.8. ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES.**

La asociación con otras arritmias supraventriculares es conocida hace tiempo, en especial con la taquicardia supraventricular paroxística. Este hecho es particularmente en la casos que ésta se debe a una vía accesoria (tipo Wolf-Parkinson-White) tanto por su alta frecuencia como por la peligrosidad que en éstos pacientes supone la aparición de FA pues puede derivar en una fibrilación ventricular, bien por altas frecuencias ventriculares o bien por conducción rápida a través de la vía accesoria. [49]. Se desconoce por qué se asocia la vía accesoria a la aparición de FA pero sí se conocen los marcadores de riesgo de aparición de muerte súbita en estos pacientes: que la FA conducida con preexcitación tenga intervalos menores de 250 msg., antecedentes de taquicardias sintomáticas, vías accesorias múltiples y un tipo de cardiopatía congénita que, como ya he comentado previamente, predispone a la aparición de FA, la anomalía de Ebstein [50].

#### **1.4.9. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.**

Las características electrofisiológicas de las células auriculares (potencial de acción de duración y refractariedad, velocidad de conducción) se modulan de forma diferente por las influencias vagales y simpáticas. Los primeros tienden a favorecer fenómenos de macrorreentrada, mientras que los últimos favorecen el automatismo anormal y la actividad desencadenada. En corazones normales, las influencias vagales son predominantes, lo que explica por qué el patrón clínico de fibrilación auricular paroxística vagal se observa preferentemente en la ausencia de la enfermedad cardíaca detectable, en varones jóvenes, con un patrón de ECG de flutter común alternando con FA. La FA mediada simpáticamente se observa en la presencia de cualquier enfermedad cardíaca, el primer efecto de las cuales es provocar una retirada vagal. La historia clínica es una guía útil para determinar qué tipo de predominio autonómico fisiológico contribuye a la desestabilización del sustrato arritmogénico.



El papel de las influencias autonómicas se debe tomar en consideración ya que el tratamiento antiarrítmico convencional es insuficiente.

Los bloqueadores beta, así como digitálicos pueden ser beneficiosos o perjudiciales, dependiendo del mecanismo causal, por lo que la elección de su uso como una sola o una terapia combinada deben ser ajustados a la causa hipotética [51]. Igualmente hay estudios sobre la efectividad de la ablación de las venas pulmonares y su relación con el sistema nervioso autónomo [52].

#### **1.4.10. CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL.**

En cuanto a la relación con el consumo esporádico significativo de alcohol, ésta quedó de manifiesto en la década de los 70, en la que se acuñó el término «Holiday Heart» haciendo referencia a que estos episodios de FA asociados a ingesta importante de alcohol solían producirse en días festivos o fines de semana [53].

Sin embargo, en cuanto al consumo crónico de alcohol hay estudios contradictorios. Por un lado, estudios de los años 90 derivados del gran estudio de Framingham no encuentran asociación significativa con el alcohol y FA [54]. Por otro, una revisión más reciente afirma que el alcohol tiene un papel definitivo en la arritmia cardíaca, ya sea por el abuso crónico o por consumo excesivo puntual de alcohol y recomiendan que durante la anamnesis se interrogue específicamente sobre el consumo de alcohol y se recomienda evitarlo [55].

La asociación vendría avalada por estudios que demuestran que el alcohol acorta el período refractario, aumenta la actividad simpática y otras situaciones que, si bien por sí solas no provocan inequívocamente FA sí que la pueden desencadenar en pacientes predispuestos [56-58].

Finalmente, habría que tener en cuenta que el consumo de alcohol puede constituir

un factor de confusión a la hora del estudio de la patogenia de la FA ya que el alcohol puede contribuir a la aparición de HTA y ésta a su vez, está como ya se ha comentado, se relaciona con la aparición de FA.

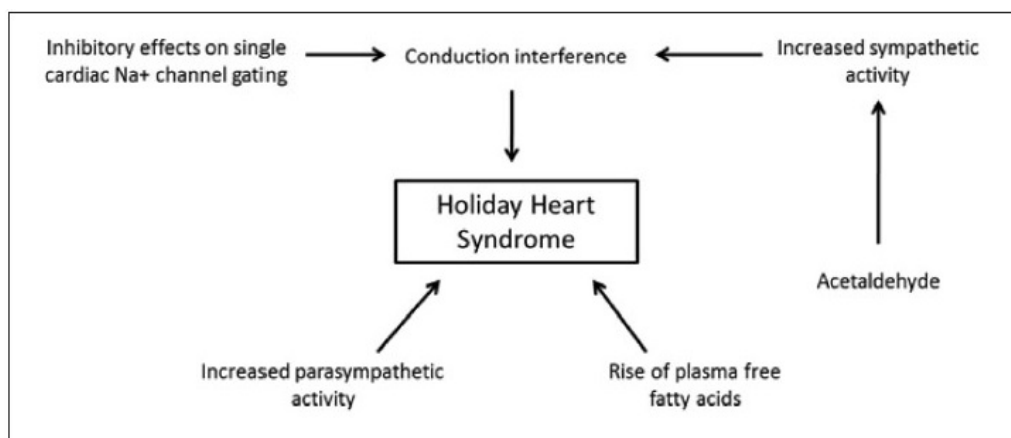


Figura 4. Tomada de Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. Arq. Bras. Cardiol. . 2013 Aug ; 101( 2 ): 183-189.

#### 1.4.11. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

La asociación con insuficiencia renal se dispara en pacientes en estadio 4, es decir, con filtrados del 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La presencia de micro o macroalbuminuria también se asocia al desarrollo de FA, siendo además su efecto acumulativo al que produce el descenso del filtrado glomerular [59].

#### 1.4.12. EJERCICIO FÍSICO DE RESISTENCIA.

La actividad física intensa, especialmente la desarrollada en los deportes de resistencia (corredores maratón y ciclistas) supone un aumento del riesgo de FA. Esta asociación fue ya descrita hace años y estudios posteriores lo han confirmado. Existe una relación entre las horas acumuladas de ejercicio y la incidencia de FA. Se desencadenaría a través de un aumento del tono vagal que afectaría al periodo refractario, dilatación auricular y fibrosis miocárdica, favoreciendo el desarrollo de un substrato arritmogénico.

Tras la interrupción de la actividad física desaparece la hipertonía vagal y la susceptibilidad a la inducción de FA, pero la dilatación y la fibrosis permanecen [60-63].

#### **1.4.13. OBESIDAD.**

La asociación de la FA con de la obesidad medida en términos de IMC ha sido claramente demostrada. Dicha asociación es más fuerte para la FA persistente que para paroxística. [64] La asociación de la obesidad con la FA parece estar parcialmente mediada por la diabetes mellitus. En cuanto a la asociación con otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (síndrome metabólico) es más controvertida porque hay estudios que no encuentran relación y otros que sí. Este exceso de riesgo de las personas con obesidad podría venir del crecimiento auricular izquierdo y del aumento del BNP que existe en pacientes obesos y que se relaciona directamente con la aparición de FA [65-67]. El estado proinflamatorio basal que existe en la obesidad puede constituir un mediador en la aparición de FA.

### **1.5. PROBLEMAS DERIVADOS DE LA FA.**

#### **1.5.1. MORTALIDAD**

El incremento de mortalidad que se produce en pacientes con fibrilación auricular es independiente de la población que se estudie. Se han realizado estudios en población mayor de 75 años, en varones jóvenes y en mujeres, con un incremento de la mortalidad variable en cada población estudiada, pero siempre aumentado con respecto a la población general [68-70].

Además, estudios de gran número de pacientes arrojaban datos de que el riesgo era mayor en mujeres con respecto a los hombres de la misma edad, tanto en mortalidad como en el desarrollo de eventos cardiovasculares. Este aumento del riesgo se basaba en

aumento de riesgo de hospitalizaciones o muerte por insuficiencia cardíaca o ICTUS [71,72].

### **1.5.2.INSUFICIENCIA CARDIACA.**

La insuficiencia cardíaca promueve la aparición de FA y la FA a su vez produce alteraciones hemodinámicas que conducen a la aparición de IC. Además la FA en pacientes con IC aumenta el riesgo de mortalidad.

En España se estima que aproximadamente un 21 % de los pacientes con FA presentan IC, según estudios observacionales.

La función ventricular suele estar afectada por el ritmo cardíaco arrítmico y rápido, la pérdida de la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular y el aumento de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo, llegando a reducir hasta un 30% el gasto cardíaco [73].

La aparición de IC en pacientes con FA se asocia también a peor pronóstico, e igualmente a la inversa, los pacientes con IC que desarrollaban FA también cursaban con peor pronóstico [68].

### **1.5.3. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA.**

La asociación entre FA y enfermedad tromboembólica es algo bien conocido y estudiado. Alrededor del 70-90% de estos embolismos se estima que ocurren en la circulación cerebral dando lugar a ICTUS isquémicos. La aparición de FA ya sea permanente o paroxística se asoció a un aumento de hasta 5 veces la probabilidad de padecer un ICTUS isquémico. Esta probabilidad, aumenta con la edad de forma significativa y con la coexistencia de enfermedades estructurales cardíacas [68,74-75].

Los ICTUS en pacientes con FA suelen ser más recurrentes y más graves, con mayor mortalidad y más incapacitantes.



Para su prevención se han publicado escalas rápidas de medida del riesgo embólico lo que ha llevado a la publicación de diversos esquemas de riesgo de ACV, siendo los más utilizados la clasificación CHADS 2 y la clasificación CHA2-DS2-VASc. El riesgo embólico máximo lo presentan aquellos pacientes con FA y estenosis mitral reumática, prótesis valvular o antecedentes de embolia previa.

La escala CHA2-DS2-VASc se ha demostrado como un buen predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad pero no de hemorragias [76].

Diferentes estudios ofrecen el resultado de que hay dos factores a priori que predisponen a un mayor riesgo de ictus en paciente con FA aislada: la edad en el momento del diagnóstico de la FA y la cronicidad de la arritmia.

La FA al prolongarse en el tiempo provoca dilatación auricular que es en sí mismo un factor de riesgo para el ICTUS.

Pero más importante aún en la FA aislada es la coexistencia de factores de riesgo tromboembólico, ya que tras envejecer o desarrollar hipertensión, diabetes o insuficiencia cardiaca el riesgo tromboembólico se incrementa. El origen del trombo en la FA es multifactorial y no se limita al hecho de la estasis sanguínea en la aurícula izquierda, aunque éste constituya un factor esencial; sino que además, como ya se comentó con anterioridad existe además un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, así como alteraciones de la pared auricular en los pacientes con FA.

Dentro de la aurícula izquierda, la zona de la orejuela tiene mayor estasia y suele ser origen de muchos de los trombos, lo que tiene implicaciones en cuanto a su detección y, sobretudo, para la prevención de ICTUS en pacientes que no pueden ser anticoagulados al existir la posibilidad de su cierre, percutáneo o quirúrgico.



(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF		
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age $\geq 75$ years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF $\leq 40\%$ ) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65-74 years Vascular disease <sup>1</sup>	
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age $\geq 75$	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease <sup>1</sup>	1	
Age 65-74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
(c) Adjusted stroke rate according to CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score		
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Figura 5. Tomada de Camm AJ, Kirchhof P,

Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010; 31:2369-2429.

#### 1.5.4. TAQUICARDIOMIOPATÍA.

No se conoce bien el motivo por el que tras ritmos rápidos ventriculares puede producirse una disfunción que se caracteriza por ser transitoria, ya que suele recuperarse unos meses tras la recuperación de ritmo adecuado.

Los mecanismos propuestos son como causa de la taquimiocardiopatía son diferentes y están avalados cada uno por estudios de investigación, por lo que, probablemente en mayor o menor medida contribuyan la mayoría a que ésta ocurra. Dichos mecanis-

mos son:

- a) depleción de energía miocárdica
- b) reducción del número de receptores beta-adrenérgicos así como anomalías post-receptor
- c) pérdida intrínseca de la contractilidad miocárdica, con respuesta reducida a agentes inotrópicos y a volumen.
- d) isquemia miocárdica, con reducción de la reserva de flujo coronario, especialmente en el subendocardio, y menor cociente flujo endocárdico/epicárdico.
- e) alteraciones en la regulación del calcio del miocito, con alteraciones de la actividad del canal y del transporte del calcio en el retículo sarcoplásmico [78].

#### **1.5.5. ISQUEMIA CARDIACA.**

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, el estudio GUSTO III puso de manifiesto que la aparición de FA durante un evento isquémico agudo confería a éste peor pronóstico de forma independiente, aumentando el riesgo de muerte [38].

Un metanálisis que aglutinaba más de 270.000 pacientes con IAM demostró que la FA es un evento asociado a un peor pronóstico en los pacientes con infarto de miocardio [79].

Un estudio reciente publicado en España en 2015 confirma que la aparición de FA de novo en el curso de un ingreso por IAM confiere mayor probabilidad de complicaciones intrahospitalarias. La mortalidad bruta hospitalaria fue mayor entre los pacientes con fibrilación auricular previa que en la de novo, sin embargo, únicamente la fibrilación auricular de novo fue predictor independiente de mortalidad hospitalaria [80].

En la cardiopatía isquémica estable, la FA también juega un papel importante, en especial en edades avanzadas. Como demostró un estudio español de 2010, los pacien-



tes con FA que se remitían para realizarse una test de isquemia tienen peor pronóstico. Aglutinó a los pacientes en 4 grupos según tuviesen FA o no, y la prueba resultase positiva o no. Los pacientes con FA tenían peor pronóstico, encontrando aumento de mortalidad en el grupo con FA, tanto si la prueba de isquemia era positiva como negativa [81].

#### **1.5.6. LIMITACION DE LA CALIDAD DE VIDA.**

Aunque si bien en muchas ocasiones la FA pasa desapercibida y es un hallazgo casual, cuando se realizan estudios objetivos sobre calidad de vida, capacidad de ejercicio, etc, éstos demuestran claramente una merma de la calidad de vida.

Como enfoque objetivo de la calidad de vida se ha diseñado y validado el cuestionario Atrial Fibrillation-Quality of Life (AF-QoL) y ésta es la herramienta usada en un estudio español que concluye que la afectación de la calidad de vida sería independiente de si ésta es permanente o paroxística [82]. Curiosamente, en el subgrupo que analiza exclusivamente los aspectos psicológicos de la calidad de vida, los pacientes en FA permanente sí que tuvieron mejor puntuación. Esto se puede explicar probablemente porque son pacientes de mayor edad y con otras cardiopatías asociadas, que pudiera aumentar su tolerancia a la aparición de FA.

Si se compara con sufrir HTA, el padecimiento de FA provoca mayores niveles de ansiedad. Aproximadamente un tercio de los pacientes con FA tienen niveles elevados de depresión y ansiedad, que persisten a los 6 meses. Los síntomas de depresión fueron el predictor independiente más fuerte de la futura calidad de vida en estos pacientes [83].

Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la calidad de vida respecto a la actitud terapéutica de control de ritmo versus control de frecuencia [84,85].



## 1.6 PRESENTACION CLINICA.

Los síntomas referidos por los pacientes difieren en los diferentes estudios según se trate de pacientes con o sin cardiopatía estructural, atendidos en Atención Primaria o en hospital, incluso dentro de las diferentes formas de presentación de la FA. El mayor número de pacientes asintomáticos se centraría en pacientes con FA permanente, sin cardiopatía estructural y atendidos en Atención Primaria.

Los mecanismos por los que se producen los síntomas son complejos y estar interrelacionados. Por un lado, tanto el aumento como la disminución de la frecuencia y los latidos con RR irregular y la pérdida de la contracción auricular ocasionan una disminución del gasto cardíaco que lleva a síntomas como la astenia, disnea, síncope o presíncope... El aumento de la frecuencia produce palpitaciones; también produce aumento del consumo de O<sub>2</sub> y disminución de la perfusión, con lo que ocasiona dolor torácico.

El hecho de la ausencia de síntomas no exime del riesgo, no solo de ICTUS sino también de aparición de otras complicaciones o muerte.

Algunos marcapasos actuales pueden detectar automáticamente y registrar taquiarritmias auriculares que pueden ser asintomáticas. Con ellos se estudió prospectivamente a 312 pacientes. El propósito del estudio fue correlacionar eventos de altas frecuencias auriculares (AHREs) detectadas por los marcapasos con los resultados clínicos. Los marcapasos se programaron para registrar cuando la frecuencia auricular era mayor de 220 lpm durante 10 latidos consecutivos. El análisis se limitaba a pacientes con al menos 1 AHRE duración superior a 5 minutos. 160 de 312 (51,3%) pacientes incluidos tenían al menos 1 AHRE > 5 minutos de duración en un seguimiento de 27 meses. Tras el análisis, la presencia de cualquier AHRE fue un predictor independiente de la mortalidad total y de la muerte o accidente cerebrovascular no fatal[86].

### **1.6.1. PALPITACIONES.**

Las palpitaciones constituyen el síntoma más frecuente, en especial en los primeros episodios y en las formas paroxísticas. Esta sensación de aceleración del latido puede no provenir del miocardio ya que hay estudios en pacientes trasplantados cardíacos que presenta palpitaciones a pesar de la ausencia de inervación cardíaca [87].

### **1.6.2. DOLOR TORÁCICO.**

Los pacientes con FA con frecuencia se presentan con dolor en el pecho de tipo angina y depresión del segmento ST transitoria de tipo isquémico, independientemente de su origen isquémico, no isquémica o idiopática de la FA. Además, la elevación de marcadores de daño miocárdico es relativamente frecuente después de descompensación cardíaca debido a taquiarritmias. Sin embargo, estos resultados no siempre se asocian con la enfermedad arterial coronaria significativa [88].

El dolor puede aparecer por diferentes motivos:

- aumento de las resistencias vasculares coronarias
- aumento del consumo de oxígeno
- activación del sistema nervioso simpático
- percepción de la «movilidad cardíaca» como dolor o discomfort.
- activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los pacientes con FA y enfermedad coronaria concomitante tienen un mayor riesgo de insuficiencia cardiovascular y complicaciones. Por lo tanto, la identificación precoz y el tratamiento adecuado de la enfermedad isquémica subyacente a la arritmia es de gran importancia clínica y pronóstica. Sin embargo, el diagnóstico no invasivo de la enfermedad de la arteria coronaria se ve obstaculizada en pacientes con AF[88].

La ergometría puede confundirnos por las alteraciones del ST no necesariamente isquémicas que aparecen en FA.

La ecocardiografía y la resonancia magnética con estrés farmacológico (dobutamina o la adenosina) se ven limitadas debido a la mala calidad de imagen para la evaluación de la disfunción ventricular izquierda regional inducida por la isquemia durante la FA con o sin taquiarritmia.

El SPECT por un lado no se correlaciona tampoco adecuadamente con la aparición de lesiones coronarias en angiografía, esto puede deberse a falsos positivos o a un defecto de perfusión a nivel microvascular asociado a la FA. Por otro, lado si existe alta sospecha clínica, un SPECT negativo para detección de isquemia no debe dejarnos tranquilos porque tampoco se correlaciona adecuadamente con ausencia de enfermedad coronaria [88].

### **1.6.3. LIMITACION EN LA CAPACIDAD DEL EJERCICIO.**

La limitación del ejercicio depende del gasto cardíaco, del transporte de oxígeno y de la función respiratoria.

En los casos de FA rápida, hay como compromiso de la función diastólica de VI, con el consiguiente descenso del gasto cardíaco.

La FA rápida también puede provocar disnea a través de alteración de la función sistólica por taquimiocardiopatía, aunque hay descritos casos de disfunción ventricular en ausencia de otras causas y en FA controladas, también reversibles tras la recuperación del ritmo. No obstante, tanto la estrategia de control de frecuencia como la de ritmo bien optimizadas mejoran la capacidad de ejercicio de los pacientes.

Los estudios arrojan hasta una disminución del 15-20% de la capacidad funcional.

Las escalas de medición de grado funcional subjetivas más frecuentemente usadas

son la New York Heart Association (NYHA), la Canadian Cardiovascular Society (CCS), la Duke Activity Scale Index y la Goldman Specific Activity Scale. Mediciones más objetivas incluyen el test de 6 minutos y/o un test de ejercicio con o sin consumo de oxígeno. Hay que recordar que estas medidas que utilizamos no han sido diseñadas específicamente ni validadas para pacientes con FA.

Las clasificaciones NYHA, CCS y Goldman son medidas de rendimiento funcional (la capacidad para la realización de las actividades diarias); mientras que la escala de Duke, el test de 6 minutos y los test de ejercicio miden la capacidad funcional. La medición de grado funcional no es algo que se realice en la práctica diaria en pacientes con FA; son medidas usadas en investigación de terapias o actuaciones invasivas en la FA.

#### **1.6.4. SINCOPE Y PRESÍNCOPE.**

Como se comentó en la etiopatogenia, algunas de las FA tienen un origen vagotónico y, en este contexto se pueden asociar a síncope vagales.

Existen otros mecanismos para aparición de síncope, como la disfunción sinusal con pausas al pasar de FA a ritmo sinusal o ritmos rápidos en pacientes con cardiopatía estructural significativa o con vías accesorias que hagan ritmos ventriculares muy rápidos.

#### **1.6.5. OTROS SINTOMAS.**

Con menor frecuencia aparecen ya síntomas múltiples y, en ocasiones, de difícil correlación para el clínico [2]:

- cefalea
- problemas de concentración
- sensación de que la respiración no es profunda
- sensación de calor

- sudoración
- debilidad
- falta de apetito
- náusea
- dificultad para conciliar el sueño
- sensación de plenitud torácica

Síntomas tan dispares y tan frecuentes en otras patologías hacen que a menudo se pasen por alto tanto en Atención Primaria como en Especializada, principalmente en las formas paroxísticas.

Cuando los síntomas son persistentes o graves debemos guiarnos de ellos para monitorizar el tratamiento.

Classification of AF-related symptoms (EHRA score)	
EHRA class	Explanation
EHRA I	'No symptoms'
EHRA II	'Mild symptoms'; normal daily activity not affected
EHRA III	'Severe symptoms'; normal daily activity affected
EHRA IV	'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued

Figura 6. Tomada de Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-429.



## **1.7. EVALUACION CLÍNICA.**

### **1.7.1. HISTORIA CLINICA.**

La valoración del paciente con FA requiere una historia clínica cuidadosa que incluya los antecedentes personales, con especial atención a ciertas manifestaciones clínicas.

Entre los antecedentes es importante recoger:

- factores de riesgo cardiovascular clásicos: diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, índice de masa corporal;
- consumo de alcohol y su cantidad, así como drogas y estimulantes;
- antecedentes familiares de FA;
- antecedentes de ejercicio físico importante;
- antecedentes de patología respiratoria (SAOS, EPOC,...);
- antecedentes de patología endocrina;
- insuficiencia renal;
- otras cardiopatías concomitantes previamente diagnosticadas.

La historia debe aclarar si los síntomas son mantenidos o intermitentes, así como la presencia del cualquier complicación derivada (insuficiencia cardíaca, tromboembolismo o ICTUS). Entre los demás datos útiles se incluyen:

- fecha del primer episodio;
- información sobre los factores precipitantes agudos o trastornos crónicos relacionados con la FA;
- circunstancias que alivian los síntomas;
- duración típica de los episodios e intervalo habitual entre ellos;
- duración del episodio actual o más reciente u,
- tratamiento farmacológico actual o pasado [89].

### **1.7.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.**

La prueba principal es el electrocardiograma, en el que faltan las ondas P, como ya se ha comentado, y que pueden ser sustituidas por ondas f irregulares, que pueden tener diferente anchura y altura y frecuencia. Los intervalos RR son irregulares y tienen QRS salvo que exista preexcitación o bloqueo de rama.

El ecocardiograma es esencial para valorar cardiopatías asociadas y el tamaño de la aurícula, dado que la dilatación auricular significativa es un predictor de escaso éxito de cardioversión y de baja tasa de mantenimiento en ritmo sinusal. Finalmente, es muy útil para tratar de descartar la existencia de eco contraste espontáneo o trombos, aunque para esto tiene mucha mayor sensibilidad el ecocardiograma transesofágico.

Dentro de las pruebas hematológicas las de mayor utilidad son el hemograma, bioquímica básica con electrolitos y pruebas de función tiroidea [89].

Se pueden realizar otras pruebas derivadas de la historia clínica, por ejemplo el BNP si existe insuficiencia cardíaca o estudio del sueño si se sospecha S. apnea-hipopnea del sueño, monitorización ambulatoria si hay dudas sobre el mantenimiento del ritmo sinusal o para el control de la frecuencia cardíaca. Un estudio electrofisiológico puede ser útil si se sospecha la asociación con otras taquicardias tipo supraventricular paroxística, etc [1].

### **1.8. TERAPÉUTICA.**

El tratamiento de la FA es altamente complejo por lo que dado que no es el objeto de este estudio, se mostrará únicamente una breve muestra del mismo.

Existen diferentes estrategias según se desee mantener el ritmo sinusal o mantener en FA permanente con control de frecuencia cardíaca. Existen diferentes fármacos y técnicas

invasivas (cardioversión, ablación de venas pulmonares, implante de marcapasos, etc) para cada una de ellas. La elección de una u otra viene dada por diferentes factores de los que se reseñan a continuación algunos de los más importantes:

- existencia o no de episodios previos y el tiempo que se ha mantenido en ritmo sinusal entre ellos;
- severidad de los síntomas durante los episodios paroxísticos;
- datos de baja probabilidad de éxito de la cardioversión (dilatación auricular, obesidad... );
- tolerancia y respuesta a los diferentes fármacos de un tipo u otro de estrategia;
- patologías concomitantes que limiten el uso de determinados fármacos o técnicas;
- preferencias del paciente y/o del médico

El uso de los diferentes fármacos se va a ver influido también por las patologías concomitantes tales como la existencia de insuficiencia cardíaca o de patología extracardíaca (pulmonar, tiroidea, etc).

El tratamiento adecuado de los factores asociados es de vital importancia, por lo que se debe tener un control significativo de la tensión arterial, diabetes, uso de CPAP si presenta apnea del sueño, etc

Las recomendaciones del estilo de vida, control de peso, ejercicio deben individualizarse a cada caso concreto.

Finalmente, independientemente del tipo de estrategia que se haya elegido, hay que evaluar el riesgo embólico como ya se ha comentado con anterioridad y proceder a anticoagulación en los casos que ello sea preciso. Ésta puede ser anticoagulación con fármacos convencionales o con los nuevos anticoagulantes orales [1].

## **1.9. COSTES SOCIOECONOMICOS DE LA FIBRILACION AURICULAR.**

### **1.9.1. COSTES DIRECTOS.**

En 2013 en España se revisaron los costes derivados de las arritmias en el sistema público de salud desde 1997 hasta 2010. El 65 % de los casos, la arritmia fue FA. Las hospitalizaciones por arritmias cardíacas fueron aproximadamente 26.000 por año y cerca de 1,6 % de la mortalidad. En 2010 hubo 26.421 hospitalizaciones con un costo estimado de 65 millones de euros. Se registraron las comorbilidades frecuentes, tales como la hipertensión ( 43 %), insuficiencia cardíaca ( 12 %) o diabetes mellitus ( 20 %). Un total de 43 % fueron ingresados en cardiología y 36 % a la medicina interna [90]. Los gastos hospitalarios son entre el 40 y el 50% de los gastos generados por la FA, aunque pueden sumar hasta el 70% si se añaden las intervenciones y el uso de dispositivos [90].

Si tenemos en cuenta los porcentajes anteriormente descritos, podemos extrapolar de que el gasto directo por FA en España se sitúa en 80-120 millones de euros al año a nivel hospitalario, correspondiendo en su mayoría al gasto estricto generado por la estancia del paciente en el hospital. Además, hay que tener en cuenta que al ser un estudio realizado a partir del análisis de los GDR en los diagnósticos, es probable que haya muchos pacientes cuyas patologías causantes del ingreso se hayan descompensado por una FA y que esto no conste en los GDR, por lo que el gasto sería aún mayor.

El gasto generado por valoraciones ambulatorias se sitúa en España en torno a los 217 euros por visita y, al contrario que en el caso de los ingresos, la mayor parte corresponde a la realización de pruebas diagnósticas.

Según los datos descritos en el estudio *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*, los gastos globales anuales generados por la FA, sumando gastos hospitalarios,



control ambulatorio, complicaciones, fármacos, pérdida de productividad laboral y todas las variables incluidas en dicho trabajo, podrían alcanzar en España los 1.545 millones de euros al año [91].

### **1.9.2. COSTES ATRIBUIBLES A LAS COMPLICACIONES.**

En el caso de los ICTUS, no hay datos muy concluyentes en España y el gasto asociado es muy variable de unos países a otros, pero lo que suele ser una conclusión frecuente independientemente del país en el que se realiza el estudio, es que los ICTUS asociados a FA provocan un gasto mayor que los que no se asocian a ella. En España hay un estudio en marcha que aún no se ha publicado para tratar de ver los costes derivados de ICTUS asociado a FA «no valvular» [92-96].

En el caso de la insuficiencia cardíaca algunos estudios han establecido un incremento de un 15% en los gastos atribuibles a la IC en aquellos pacientes que presentan FA asociada [97]. Teniendo en cuenta que en la población europea se estima que hasta en un 45% de los episodios de IC congestiva el paciente presenta de forma concomitante FA, puede concluirse que un porcentaje significativo del coste generado por la primera podría atribuirse a la segunda [98].

Recientemente, se ha calculado que el coste mundial anual en atención sanitaria generado por la IC se sitúa en los 108.120 millones de dólares [99] por lo que los gastos indirectos que se pueden atribuir a la FA se incrementa de forma muy significativa.

Finalmente, en el caso de los costes farmacéuticos, éste no es demasiado relevante si se compara con las gastos generados por la FA en su conjunto. A la hora de calcular el coste del tratamiento hay que contar con el precio del fármaco, el precio de los reactivos de medida de controles si los tuviera, el número de ICTUS evitado y el

precio de las hospitalizaciones por las complicaciones derivadas de su uso. A este respecto, el uso de acenocumarol frente a dabigatrán en sus diferentes dosis se estudió en España. Aunque el precio inicial del nuevo anticoagulante era significativamente mayor, finalmente, cuando se tienen en cuenta el resto de las variables mencionadas, el coste era superior en la rama de acenocumarol. Los costes totales para la zona estudiada (Hospital Clínico Malvarrosa, con 16 zonas básicas de salud) serían 1.119.412 € en la alternativa acenocumarol, 4.985.095 € y 4.981.266 € en las alternativas con dabigatrán 110 y 150 mg respectivamente. Sin embargo, los estudios coste-efectividad tienden a valorar dabigatran 150 mg (no tanto dabigatrán 110 mg, que quedaría relegado a aquellos casos que requirieran una dosificación menor, como en la insuficiencia renal) como una opción coste-efectiva en pacientes de riesgo alto ( $CHAD_2$  superior a 2 ó 3 según trabajos), salvo control excelente del INR [100].

## **2. RELACION ENTRE PATOLOGÍA ENDOCRINA Y CORAZÓN.**

Una función endocrina normal es esencial para la salud cardiovascular. Los trastornos del sistema endocrino, consistentes en hiperfunción o hipofunción hormonales, tienen múltiples efectos en el sistema cardiovascular.

La hipófisis anterior contiene 5 tipos de células sintetizan y secretan hormonas: hormona del crecimiento, prolactina, gonadotropinas (LH y FSH), tiotropina y corticotropina que participan en la regulación entre el eje hipotálamo-hipófisis y el órgano diana. La hipófisis posterior tiene terminaciones nerviosas que secretan vasopresina y oxitocina [101].

### **2.1. HORMONA TIROIDEA.**

La disfunción tiroidea es bastante frecuente. Las estimaciones actuales sugieren que afecta a entre el 9 % y el 15 % de la población femenina adulta y un porcentaje menor de los varones adultos. Esta prevalencia específica de género se debe con bastante seguridad al mecanismo autoinmune subyacente para las formas más comunes de enfermedad de la tiroides, que son la enfermedad de Graves y la enfermedad de Hashimoto.

Sin embargo, con el avance de la edad, especialmente más allá de la octava década de la vida, la incidencia de la enfermedad en los hombres se eleva hasta ser igual a la de las mujeres [102].

Globalmente la prevalencia de enfermedad tiroidea en EE.UU. casi a un 6% de la población, siendo un 4,6% correspondiente a hipotiroidismo (manifiesto 0.3% y sub-

clínico 4.3%) y 1,3% a hipertiroidismo (0.5 % manifiesto y 0.8 % subclínico). Ambos tipos aumentan su prevalencia con la edad [101].

Los mecanismos moleculares por los que actúan las hormonas tiroideas son complejos. La producción de triyodotironina (T3) y la levotiroxina (T4) está regulada a través de un feed-back con la hipófisis a través de la TSH. El tiroides secreta T4 que se transforma en T3 en el riñón, hígado y músculo esquelético. Así, el corazón se regula básicamente por la T3 ya que no hay un paso significativo de T4 a T3 dentro del miocito. La T3 se une a receptores proteicos específicos que regulan la transcripción de genes.

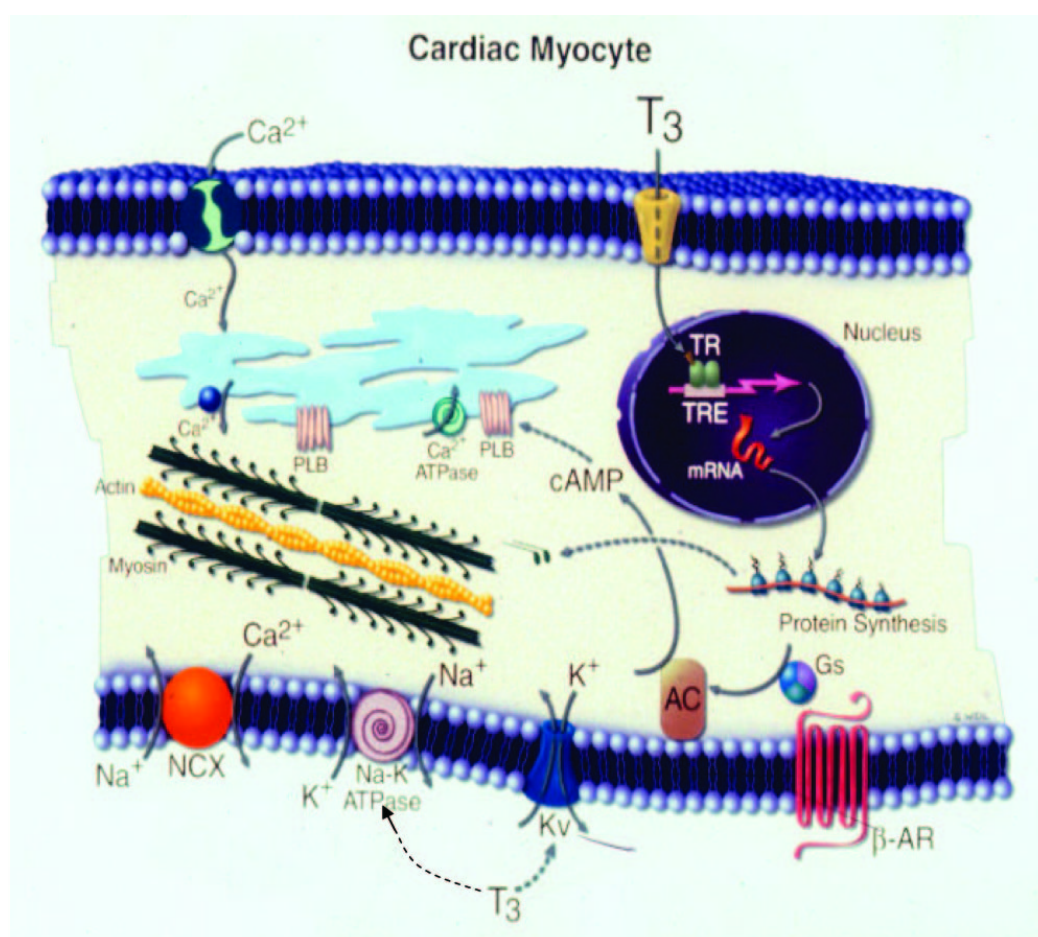


Figura 7. Tomada de Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725-1735.



Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el corazón y los vasos periféricos incluyen la disminución de las resistencias vasculares periféricas y aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, la contractilidad ventricular izquierda, y el volumen sanguíneo. La disminución de las resistencias cuando se detectada en los riñones, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumenta renal la absorción de sodio. También aumenta la síntesis de eritropoyetina, lo que conduce a un aumento de la masa de glóbulos rojos. Estos cambios se combinan para promover un aumento en el volumen sanguíneo y la precarga [102].

### **2.1.1. HIPERTIROIDISMO.**

El hipertiroidismo se define por una elevación de las concentraciones de hormonas tiroideas libres en sangre periférica (T3 y/o T4) y una TSH disminuida o indetectable. Esta situación puede ser consecuencia de una enfermedad autoinmunitaria, autonomía de un nódulo tiroideo o el aporte exógeno de hormonas tiroideas.

Los pacientes hipertiroides a menudo presentan signos y síntomas relacionados con el sistema cardiovascular, como palpitaciones, taquicardia sinusal, arritmias, hipertensión arterial, intolerancia al esfuerzo y disnea de esfuerzo. Otros síntomas consisten en fatiga, pérdida de peso, intolerancia al calor y diarrea. Los tratamientos disponibles para el hipertiroidismo incluyen las medicaciones antitiroideas (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo), los betabloqueantes, la ablación con yodo radiactivo y la cirugía tiroidea.

El hipertiroidismo subclínico consiste en una concentración sérica baja o indetectable de TSH junto con cifras normales de hormona tiroidea libre periférica. Los pacientes suelen estar asintomáticos; no obstante, tienen riesgo de sufrir algunas alteraciones cardiovasculares asociadas al hipertiroidismo. Las recomendaciones de un panel de con-



sensu señalan que se considere el tratamiento en caso de déficit persistente de la TSH sérica ( $TSH < 0,1 \text{ UI/l}$ ) [101].

En el hipertiroidismo, como se ha comentado, se produce una disminución de las resistencias sistémicas (mediada por relajación de la musculatura lisa y aumento del óxido nítrico endotelial) aumento de la frecuencia cardíaca y la precarga, aumento del gasto cardíaco. La disminución de las resistencias vasculares sistémicas activa el eje renina-angiotensina-aldosterona que aumenta el volumen circulante y con ello la precarga. Todo ello puede suponer un aumento del gasto cardíaco de hasta el 300% en pacientes hipertiroides.

Se produce hipertensión sistólica y si se mantiene, a la larga se puede producir hipertrofia y disfunción diastólica.

Aparece taquicardia sinusal en el 40% de los pacientes hipertiroides. Esta circunstancia, al igual que la HTA se suelen resolver al volver a estar eutiroideos. La siguiente arritmia por orden de frecuencia es la FA que se produce en 10-15% de los pacientes hipertiroides, sobretodo si coexisten otros factores asociados a FA. En el caso de la FA, la recuperación del ritmo sinusal ya depende de otros factores, como la edad, el tiempo de permanencia en FA, etc Hay escasa evidencia de que el tratamiento del hipertiroidismo subclínico facilite la reversión a ritmo sinusal [101] aunque haya datos de su asociación estadística con al aparición de FA [103] y hay estudios que relacionan la aparición de FA con los niveles de TSH [104].

### **2.1.2. HIPOTIROIDISMO.**

Se produce tendencia a hipertensión diastólica (hasta en el 20% de los pacientes), aumento de peso, intolerancia al frío y bradicardia. Suele deberse, igual que el hipertiroidismo, a trastornos autoinmunes o tratamientos con yodo radiactivo o cirugía.

El tratamiento consiste en administrar terapia sustitutiva con levotiroxina. Esta debe hacerse en el hipotiroidismo manifiesto y, según consensos, en el hipotiroidismo subclínico cuando la TSH sea superior a 10, considerando reducirlo a 4,5 en aquellos pacientes con síntomas, riesgo cardiovascular elevado o autoinmunidad tiroidea [101].

Las anomalías hemodinámicas que se producen en el hipotiroidismo serían las opuestas al hipertiroidismo, pudiendo reducirse el gasto cardíaco hasta en un 30-40% y se solucionan cuando el paciente vuelve a estar eutiroides.

El hipotiroidismo manifiesto se asocia a aterosclerosis acelerada y enfermedad coronaria, que pueden ser atribuibles a la hipertensión diastólica, el deterioro de la función endotelial y la hipercolesterolemia. El hipotiroidismo manifiesto se ha asociado también hiperhomocisteinemia, aumento de proteína C reactiva y alteración de los parámetros de la coagulación. El hipotiroidismo subclínico se ha asociado también a elevación de la presión diastólica. El metabolismo lipídico está alterado en el hipotiroidismo, y aproximadamente un 90% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto presentan unas concentraciones elevadas de colesterol total y cLDL. Los valores de LDL están aumentados principalmente por la reducción del número de receptores de LDL hepáticos. Los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son normales o están aumentados, mientras que los cambios de las HDL tienen un carácter variable. Estas anomalías lipídicas generalmente son reversibles al restablecer el eutiroidismo.

Suele existir disfunción diastólica en reposo, y disfunción sistólica y diastólica con el ejercicio que mejora con la terapia sustitutiva. En el 25% de los casos presentan derrames pericárdicos que pueden deberse a aumento de la permeabilidad capilar, aumento del volumen de distribución de la albúmina y a deterioro del drenaje linfático y suelen



resolverse 2-3 meses después del inicio de la terapia sustitutiva.

Como arritmias se ha descrito asociación a bradicardia sinusal y alargamiento de los intervalos PR y QT.

### 2.1.3. PATOLOGÍA TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA.

La amiodarona produce patología tiroidea en el 15-20% de los casos, tanto hipo como hiperfunción. El fármaco es rico en yodo y puede provocar la inhibición o estimulación de la glándula tiroidea. La amiodarona también puede provocar tirotoxicosis por destrucción de la glándula, que liberaría la hormona en ella almacenada.

	Tirotoxicosis tipo I	Tirotoxicosis tipo II	Hipotiroidismo
Mecanismo	Exceso de yodo. Más frecuente en áreas con déficit de yodo	Tiroiditis inflamatoria destructiva	Exceso de yodo. Más frecuente en áreas con suficiencia de yodo
Anticuerpos tiroideos	Presentes con frecuencia	Habitualmente negativos	Presentes con frecuencia
Función tiroidea	Tirotoxicosis	Tirotoxicosis	Hipotiroidismo
Captación de $^{123}\text{I}$	Variable	< 5%	Generalmente baja en las áreas con suficiencia de yodo
Ecografía Doppler color	Hipervascularidad	Reducción del flujo sanguíneo	Vascularidad normal
Tratamiento	Dosis altas de fármacos anti-tiroideos; posiblemente perclorato o ácido iopanoico antes de la tiroidectomía	Corticoides en dosis altas; ácido iopanoico	Levotiroxina sódica

Figura 8. Tomada de Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348:2646–55.

## 2.2. PROLACTINA.

La prolactina se sintetiza y se secreta por las células lactotrofas de la hipófisis anterior y estimula la lactación durante el periodo posparto. La dopamina hipotalámica inhibe tónicamente la prolactina. La concentración de prolactina está elevada fisiológicamente en el embarazo, el periodo posparto y los estados de estrés.

La hiperprolactinemia patológica puede tener causa en una disminución de la inhibición dopaminérgica, como ocurre cuando se produce una sección del tallo hipofisario, o porque haya secreción de prolactina por prolactinomas (adenomas hipofisarios benignos) o por fármacos.

La prevalencia de hiperprolactinemia se sitúa alrededor del 0,4% en la población general adulta asintomática. Esta prevalencia aumenta significativamente en pacientes con infertilidad hasta el 9 %.

Aunque por un lado no se ha asociado la hiperprolactinemia con FA, se relaciona con alteraciones miocárdicas a nivel molecular. Dentro de las funciones de la prolactina (proteína de 23 kdal), y fuera de la producción de leche materna, están la formación de vasos sanguíneos y estimulación del sistema activador regulador de transcriptita 3 (STAT-3) que se encarga de la regulación de la expresión de enzimas con actividad antioxidante como la manganeso-sodio dismutasa (MnSOD) a nivel del cardiomiocito que tendría un efecto cardioprotector. Sin embargo, existen enzimas como las metaloproteinasas y la catepsina D (liberada por los lisosomas) cuya producción y secreción son estimuladas por la generación de radicales libres, que modifican la prolactina y la convierten en una proteína de 16 kdal, la cual se ha visto involucrada en procesos como la apoptosis, la disociación de las estructuras capilares, la vasoconstricción, la inflama-

ción, la disminución de la función cardíaca y la dilatación de las cavidades cardíacas. Ésta se ha relacionado con la miocardiopatía periparto y de ahí que uno de los tratamientos propuestos para esta enfermedad sea la bromocriptina, dopaminérgico que inhibiría la producción de prolactina [106].

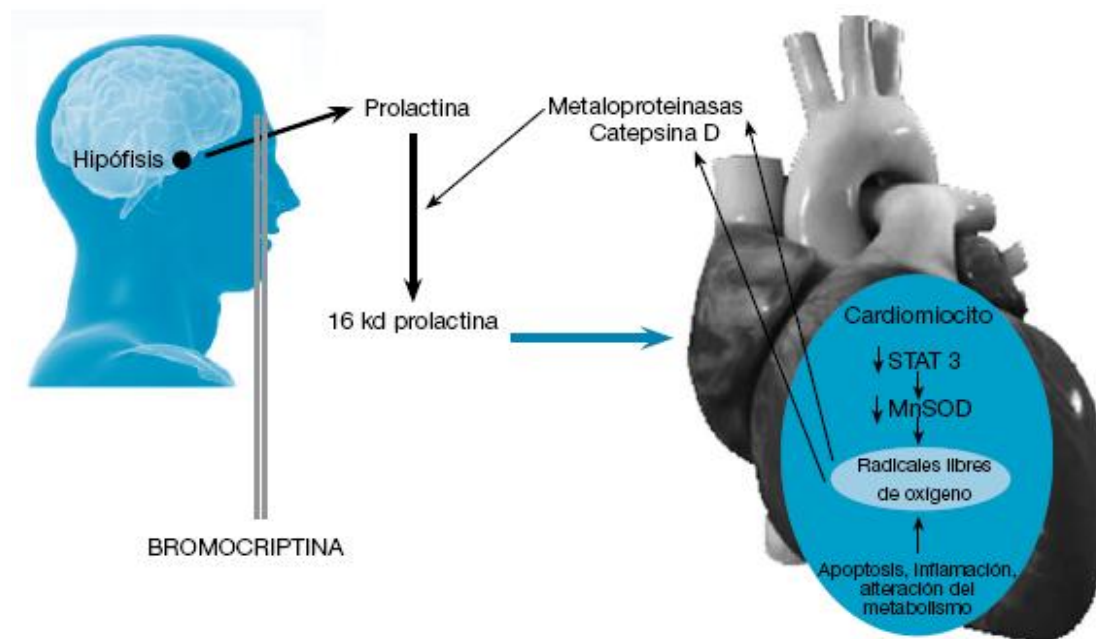


Figura 9. Tomada de Polaina Ardila, DF; Navarrete Hurtado, S; Acuna Osorio, EM y Alvarez Rosero, RA. Miocardiopatía periparto. Insuf. cardíaca. 2009, vol.4, n.4.

### 2.3. HORMONA PARATIROIDEA.

La hormona paratiroidea (PTH) es muy significativa en el mantenimiento de una homeostasis calcio-fósforo adecuada. La PTH afecta a tres órganos diana para mantener el equilibrio del calcio: hueso, mucosa intestinal y riñones.

La incidencia de hiperparatiroidismo primario (HPTP) es de aproximadamente 21,6/100.000 al año o, con mayor incidencia en mujeres y adultos de edad avanzada, de tal manera que se alcanza un máximo de 63,2/100.000 al año a la edad de 65-74 años. El hipoparatiroidismo es mucho menos frecuente [101].

### 2.3.1. HIPERPARATIROIDISMO.

El hiperparatiroidismo se caracteriza por unos títulos elevados de PTH y de calcio. Puede tratarse de un hiperparatiroidismo primario por un adenoma autónomo (85%) o por hiperplasia de la glándula paratiroides, o hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica o déficit de vitamina D de larga evolución.

El 85% están asintomáticos y se detecta en mediante la determinación de las concentraciones séricas de calcio y PTH intacta y observando valores de PTH inadecuadamente altos en presencia de valores elevados de calcio.

En el HPTP existe un aumento del riesgo cardiovascular atribuible en gran parte a un aumento de la prevalencia de hipertensión, obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, hipertrofia ventricular y arritmias [107]. Los mecanismos de hipertensión propuestos en los pacientes con HPTP relacionan el depósito de calcio con el aumento de la rigidez arterial en la enfermedad de larga duración o grave. También se relaciona con la estimulación directa del sistema renina-aldosterona a través de la PTH, la disfunción endotelial a través de la PTH y con aumento de la actividad simpática [100]. La HTA también se puede relacionar con el efecto directo sobre el endotelio por mecanismos aún no claros [107]. La corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo no ha mostrado de manera uniforme una mejoría de la hipertensión ni tampoco la reducción del riesgo cardiovascular.

Se ha observado que el grosor íntima-media carotídeo es mayor en los pacientes con HPTP, y las medidas de la rigidez carotídea se asocian al grado de elevación de la PTH. Esto apoya que la rigidez vascular puede estar relacionada con la gravedad del hiperparatiroidismo [100].

La hipertrofia ventricular izquierda asociada es superior a la esperable producida

por la HTA. La PTH actúa sobre los cardiomiocitos adultos mediante la unión a la PTH / PTHrP receptor, induciendo de este modo un aumento en el nivel intracelular de calcio que puede ser abolida por el verapamilo (antagonista de los canales de calcio). Este aumento de calcio activa la proteína quinasa C y propician la aparición de hipertrofia, así como los efectos metabólicos en el cardiomiocito [107].

La PTH también estimula las células marcapasos in vitro a concentraciones supra-fisiológicas y, aunque no es del todo claro, parece que el efecto cronotrópico es a través de un cambio en las corrientes de sodio de la despolarización que sería independiente del calcio (aunque esto tampoco queda claro entre los diferentes investigadores).

La PTH podría tener también un efecto inotrópico y podría afectar al consumo de energía en el miocardiocito, pero son estudios realizados in vitro.

En el hiperparatiroidismo se ha detectado un aumento de la disfunción diastólica, aunque no está claro si es un efecto directo de la PTH o mediado por el calcio [100].

Finalmente, se asocia con calcificaciones valvulares y miocárdicas. Como ya se han comentado previamente, tanto las calcificaciones miocárdicas como la hipertrofia ventricular se asocia a la aparición de FA [107].

### **2.3.2. HIPOPARATIROIDISMO.**

El hipoparatiroidismo se caracteriza por niveles muy bajos de PTH en presencia de hipocalcemia. Puede ser congénito o adquirido, pero la causa más frecuente es la lesión o extirpación de las glándulas paratiroides.

La hipocalcemia se ha asociado a insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada y disfunción ventricular, en probable relación a un mal acoplamiento de la excito-contracción, observando mejoría de la patología cardíaca tras la administración de calcio [100].



## **2.4. EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.**

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide producida en la glándula suprarrenal. Su producción está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina, aunque otros factores reguladores que intervienen en ello son la concentración sérica de sodio y potasio y la ACTH, entre otras.

Éstas hormonas mantienen las concentraciones adecuadas de sodio y potasio, así como el estado de volumen normal.

### **2.4.1. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.**

En el hiperaldosteronismo primario existe una producción de aldosterona inadecuadamente alta, con lo que se produce una supresión del sistema renina-angiotensina.

La hipertensión es lo más relevante del hiperaldosteronismo primario; se ha descrito una prevalencia de HP de un 0,5-4,8% en los pacientes con hipertensión general y de un 4,5-22% en los pacientes con hipertensión refractaria.

El HP también se asocia a hipopotasemia, con sus consecuencias clínicas correspondientes.

El screening del HP se hace determinando la aldosterona plasmática y la actividad de renina en plasma y calculando la proporción de aldosterona respecto a renina (ARP) pero se debe realizar una prueba de confirmación (sobrecarga oral de sodio o infusión de suero fisiológico, supresión de fludrocortisona o exposición a captopril).

Las causas más frecuentes de HP son la hiperplasia suprarrenal unilateral o bilateral y el adenoma suprarrenal autónomo unilateral.

Otras formas más raras son:

- Hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (HAP familiar tipo I), de herencia autosómica dominante y se asocia a diferentes grados de hiperaldosteronismo. En

los sujetos afectados, la producción de aldosterona tiene lugar en la zona fascicular en vez de en la glomerular por expresión ectópica de la aldosterona-sintetasa y está bajo el control de la ACTH, en vez de su secretagogo habitual, la angiotensina, siendo suprimible por glucocorticoides.

- Hiperaldosteronismo familiar tipo II Se caracteriza por la aparición familiar de HAP originado por adenoma, hiperplasia bilateral o ambos, y se transmite de forma autosómica dominante. No se conoce el defecto molecular, aunque recientemente se ha relacionado con la región 7p229 .

- Tumores productores ectópicos de aldosterona Son muy raros; se han descrito en riñón (restos adrenales) y ovario [108].

El tratamiento recomienda extirpación de la glándula o tratamiento con antagonistas de los mineralocorticoides en pacientes que no toleren la cirugía y en los casos de enfermedad suprarrenal bilateral [100].

El hiperaldosteronismo se asocia a hipertensión y disfunción endovascular. En el HP existe un aumento del volumen circulante y vasoconstricción derivada de la hipopotasemia, se produce una alteración de la disponibilidad del óxido nítrico e inhibe la relación dependiente del endotelio y fibrosis perivascular que reduce la distensibilidad vascular.

El HP también se asocia a intolerancia a la glucosa probablemente por dos mecanismos: un efecto directo sobre el receptor de la insulina y por el efecto de la hipopotasemia sobre la regulación de la insulina [100].

Al igual que ocurre en el hiperparatiroidismo, se encuentran niveles de hipertrofia ventricular más acusados que los atribuibles meramente a la HTA, ya que la aldosterona

estimula el crecimiento celular y a hipertrofia de los miocardiocitos, además de inducir el depósito de colágeno, células inflamatorias y la proliferación de fibroblastos.

Se asocia también a disfunción diastólica, igual que el aumento de la PTH.

Estas alteraciones pueden mejorar tras el tratamiento. El tratamiento con antialdosterónicos se asocia a reducción de la fibrosis y el remodelado tras un infarto de miocardio, por los mecanismos antes mencionados.

#### **2.4.2. HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO.**

El hiperaldosteronismo secundario es un estado en donde la producción de aldosterona aumenta en respuesta a la activación del sistema renina-angiotensina. A menudo, la velocidad de producción de aldosterona es más acusada en el hiperaldosteronismo secundario que en el primario. Puede deberse a un aumento primario de la renina o a un aumento de la renina derivado de al descenso del flujo renal, de la presión de perfusión renal que pueden ocurrir por placas ateroscleróticas, hiperplasia fibromuscular, nefrosclerosis arteriolar grave (hipertensión maligna) otras la vasoconstricción renal profunda (fase acelerada de la enfermedad hipertensiva) [109].

#### **2.5. CATECOLAMINAS.**

Las catecolaminas se producen en las células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos. La médula adrenal es inervada por el sistema simpático, las fibras liberan acetilcolina y a través de los receptores nicotínicos se activa la proteína cinasa A dependiente de AMPc. La tirosina es transportada activamente a la médula adrenal, se hidroxila por la tirosina hidroxilasa, se acopla con tetrahidrobiopterina (cofactor), produciendo la L-DOPA; la descarboxilasa de L-aminoácido aromático produce dopamina, se almacena en los gránulos vesiculares y en la membrana, la dopamina b-

hidroxilasa con el ascorbato, cataliza la hidroxilación oxidativa produciendo norepinefrina que migran a la membrana celular y son secretadas parcialmente por exocitosis a la circulación. Después la norepinefrina es reciclada al citoplasma y la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa y la S-adenosilmetionina (cofactor) metila el grupo amino, y sintetiza epinefrina. La norepinefrina y epinefrina pueden ser metabolizadas por catecol-ometiltransferasa y monoaminoxidasa produciendo normetanefrina y metanefrina («catecolaminas fraccionadas») [110].

Los feocromocitomas son tumores productores de catecolaminas que pueden estar situados en la glándula suprarrenal o en los ganglio simpáticos (paragangliomas secretores de catecolaminas o feocromocitomas no suprarrenales).

La prevalencia estimada del feocromocitoma es de un 0,05-0,12% en la población general y un 0,2-0,6% en los pacientes con HTA. Puede ser aislado o formar parte de síndromes hereditarios como la enfermedad de Von Hippel-Lindau o los síndrome de neoplasias endocrinas múltiples 2A o 2B, entre otros [110].

Los pacientes pueden estar asintomáticos y ser diagnosticados en técnicas de imagen suprarrenales o pruebas genéticas. Los pacientes sintomáticos presentan hipertensión (episódica o persistente) y síntomas paroxísticos como mareo, cefalea, rubefacción, diaforesis y palpitaciones [101]. Esta presentación en forma de paroxismos se debe a que la liberación del catecolaminas por parte del tumor alterna la secreción a niveles normales con la secreción en concentraciones altas. El diagnóstico del feocromocitoma se realiza mediante la confirmación bioquímica de exceso de catecolaminas utilizando las determinaciones urinaria y plasmática de metanefrinas y/o catecolaminas, seguida de un estudio radiológico para la localización del tumor. El tratamiento del feocromocito-



ma consiste en la extirpación quirúrgica, con optimización médica preoperatoria para obtener un control adecuado de los síntomas [101].

El feocromocitoma se asocia a hipertensión en más del 50% de los casos, llegando en algunas series hasta el 90% de los casos y teniendo ésta además una gran variabilidad y con ello, mayor probabilidad de lesionar los órganos diana. Esta hipertensión se corrige en alrededor de un 50% de los pacientes tras tratamiento quirúrgico [111,101].

El exceso de catecolaminas circulantes pueden dar lugar a miocardiopatías, cardiopatía isquémica, aturdimiento miocárdico y, de forma excepcional, shock cardiogénico.

La incidencia de miocardiopatías es del 26% y predominan la hipertrófica y la dilatada, pero en este caso la hipertrofia se asocia más a la HTA que a las catecolaminas.

Los pacientes con cardiopatía pueden presentar edema pulmonar, angina o infarto. El edema pulmonar se debe a un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, aumento de las resistencias periféricas, aumento de la presión hidrostática y llenado excesivo o constricción de las venas pulmonares eferentes. La isquemia o el infarto de miocardio pueden ser consecuencia de un vasospasmo coronario, puesto que la acción de las catecolaminas conduce a vasoconstricción, reducción del flujo sanguíneo coronario y aumento de la demanda de oxígeno. Se ha descrito aturdimiento miocárdico tras el vasospasmo inducido por catecolaminas, y se han presentado casos de discinesia apical tipo tako-tsubo causantes de shock cardiogénico agudo.

Se ha demostrado que la miocardiopatía a inducida por catecolaminas mejora tras el tratamiento quirúrgico del feocromocitoma [101].

La asociación de cefalea, palpitaciones y sudoración en pacientes hipertensos es muy sugestiva de feocromocitoma [111].

Pueden observarse arritmias cardíacas hasta en el 20% de los pacientes, estando entre las más frecuentes la taquicardia sinusal, el síndrome del seno enfermo, taquicardias supraventriculares y ventriculares [101].

## **2.6. CORTISOL.**

El exceso de glucocorticoides crónico, independientemente de su causa, se acompaña por una amplia gama de signos y síntomas conocida como el síndrome de Cushing. Lo más frecuente es que se deba a causas iatrogénicas cuando se han utilizado los glucocorticoides como tratamiento antiinflamatorio y/o inmunosupresor. Los mecanismos patogénicos del síndrome de Cushing de origen endógeno se pueden dividir en dependiente de ACTH y ACTH independiente. La forma más común (80%) es causada por un adenoma en la pituitaria secretor de ACTH. Ésta es la propiamente dicha enfermedad de Cushing descrita en 1932. El 20% restante de las formas dependientes de ACTH se deben a tumores fuera de la pituitaria (secreción ectópica de ACTH en un cáncer microcítico, cáncer medular de tiroides, tumor carcinoide, etc). El síndrome de Cushing puede ser independiente de ACTH cuando es el resultado de un exceso de cortisol por tumores adrenocorticales, benignos o malignos, o por hiperplasia o displasia suprarrenal bilateral [112].

La incidencia global de síndrome de Cushing endógeno es de 2,3 casos/millón al año.

El diagnóstico del síndrome de Cushing exige la demostración de títulos elevados de cortisol con al menos dos pruebas de confirmación, que pueden ser el cortisol libre en orina de 24 horas, el cortisol libre salival nocturno tardío o la prueba de supresión con dexametasona durante una noche [101].

Los objetivos del tratamiento en el síndrome de Cushing son la normalización y el control a largo plazo de los valores de cortisol y la reversión de las manifestaciones clínicas como aumento de peso, obesidad central, fatiga, debilidad muscular, hipertensión, diabetes, hirsutismo, acné y trastornos menstruales.

El tratamiento depende del origen del exceso de glucocorticoides: cirugía transesfenoidal, la suprarrenalectomía unilateral o bilateral, la radioterapia y el tratamiento médico con ketokonazol, metirapona o mitotano [101].

El síndrome de Cushing presenta un aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Si no se trata el síndrome de Cushing tiene un pronóstico pobre, con sólo un 50% de supervivencia a 5 años. Incluso con tratamiento el síndrome de Cushing, la morbilidad sigue siendo elevada, con una contribución muy importante por enfermedad cardiovascular. Este aumento de riesgo se produce tanto en la enfermedad de Cushing como en el síndrome de Cushing de origen exógeno [113].

Los altos niveles de cortisol producen hipertensión, obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia y alteraciones de la coagulación y de la función plaquetaria. La prevalencia de HTA en pacientes con síndrome de Cushing endógeno es del 80% aproximadamente, y es causada por alteraciones de la regulación del volumen plasmático, resistencias vasculares sistémicas y vasodilatación. El tratamiento suele comportar mejoría o resolución de la hipertensión aunque esta puede persistir en los pacientes con un hipercortisolismo de larga evolución y/o una hipertensión esencial coexistente [101].

El metabolismo anormal de la glucosa que se produce se debe a la estimulación de la neoglucogénesis y la glucogenólisis hepáticas. Los pacientes con hipercortisolismo pueden presentar intolerancia a la glucosa en ayunas, hiperinsulinemia, resistencia a la



insulina y diabetes mellitus.

El síndrome de Cushing se ha asociado a aumento de las concentraciones de lipoproteína (a), disminución del cHDL y aumento de los triglicéridos que se relacionan con el tiempo de duración del hipercortisolismo [101].

La obesidad troncal es una característica del síndrome de Cushing. Los pacientes con enfermedad de Cushing tienen mayor índice de masa corporal y cintura-cadera, y tiende a persistir después del tratamiento de la enfermedad. Esta obesidad central puede reflejar "enfermedad de Cushing del epiplón" ya existen células del estroma adiposo de epiplón, pero no de grasa subcutánea, que pueden generar cortisol activo [113].

El cortisol aumenta también la síntesis de varios factores de la coagulación, estimula la producción endotelial de factor von Willebrand y eleva al mismo tiempo el factor VIII. Además, el hipercortisolismo puede potenciar la agregación plaquetaria y reducir la capacidad fibrinolítica del plasma [101].

El síndrome Cushing se ha asociado a hipertrofia ventricular izquierda, remodelado concéntrico, disfunción diastólica y disfunción sistólica del VI subclínica. La ecocardiografía ha revelado un aumento del grosor del tabique interventricular y del grosor de la pared posterior, un aumento del índice de masa del VI y un aumento del grosor relativo de la pared en los pacientes con síndrome de Cushing.

Las anomalías de la estructura y la función del VI pueden ser reversibles con la normalización del hipercortisolismo. Sin embargo, los pacientes pueden continuar presentando intolerancia al esfuerzo a causa de la miopatía corticoidea que ocasiona debilidad muscular [101].



## 2.7. SÍNDROME METABÓLICO.

El síndrome metabólico (SM) supone un reto de salud pública en todo el mundo y se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (hasta 5 veces) y enfermedad cardiovascular y cerebrovascular (hasta 2-3 veces). Además, su prevalencia está aumentando en todo el mundo, lo que puede provocar un incremento en la mortalidad cardiovascular en los próximos años [114].

Ha habido diferentes definiciones del SM por las diferentes organizaciones, que han ido evolucionando.

**TABLA 1. Definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS, el EGIR y el ATP-III**

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia frente a la insulina*	Resistencia a la insulina <sup>a</sup> o hiperinsulinemia (únicamente a las personas no diabéticas)	
Más dos o más de los factores siguientes	Más dos o más de los factores siguientes	Tres o más de los factores siguientes
1. Obesidad: IMC > 30 o CCC > 0,9 en los varones o > 0,85 en las mujeres	1. Obesidad central: PC ≥ 94 cm en los varones o ≥ 80 cm en las mujeres	1. Obesidad central: PC > 102 cm en los varones o > 88 cm en las mujeres
2. Dislipemia: triglicéridos > 1,7 mmol/l o cHDL < 0,9 en los varones o < 1,0 en las mujeres	2. Dislipemia: triglicéridos > 2,0 mmol/l o cHDL < 1,0	2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 1,7 mmol/l
3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg o tratamiento medicamentoso	3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg, tratamiento medicamentoso o ambos	3. Disminución del cHDL: < 1,0 mmol/l en los varones o < 1,3 mmol/l en las mujeres
4. Microalbuminuria: excreción de albúmina ≥ 20 µg/min	4. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l	4. Hipertensión: presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento medicamentoso
		5. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. \*Definida como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas.

Figura 10. Tomada de Zimmet P, Alberti KG, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamentos y resultados. Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1371-6.

Según la última definición de la federación Internacional de la Diabetes, se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido

a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia [115].

La correlación entre la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina es tan alta que se hace innecesaria la medición de ésta. La obesidad abdominal debe estar presente en todo paciente con SM. Los puntos de corte del perímetro abdominal deben adaptarse según las características étnicas de población según la raza y el lugar de origen [114].

**TABLA 2. Definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la International Diabetes Federation**

Obesidad central	
<i>Perímetro de la cintura<sup>a</sup>: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos</i>	
Más dos cualquiera de los factores siguientes:	
Aumento de los triglicéridos:	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) o tratamiento específico de esta alteración lipídica
Disminución del cHDL	< 1,03 mmol/l (40 mg/dl) en los varones < 1,29 mmol/l (50 mg/dl) en las mujeres o tratamiento específico de esta alteración lipídica
Aumento de la presión arterial	Sistólica: ≥ 130 mmHg o bien diastólica: ≥ 85 mmHg o bien tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente
Incremento de la glucemia <sup>b</sup>	Glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) o bien diabetes tipo 2 diagnosticada previamente Si la glucemia en ayunas es > 5,6 mmol/l o > 100 mg/dl, se recomienda fuertemente la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral.

<sup>a</sup>Si el índice de masa corporal (IMC) es > 30, se puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura.

<sup>b</sup>En la práctica clínica también es aceptable la demostración de la alteración de la tolerancia a la glucosa, pero en todos los estudios epidemiológicos relativos a la prevalencia del síndrome metabólico se deben utilizar únicamente la glucemia en ayunas y la presencia de una diabetes previamente diagnosticada para evaluar este criterio. Las cifras de prevalencia que también incorporan los resultados de la glucemia a las 2 h se pueden añadir como un hallazgo complementario

Figura 11. Tomada de Zimmet P, Alberti KG, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1371-6.

La resistencia a la insulina que existe en este trastorno puede tener un papel en la predisposición a la FA. En un estudio prospectivo de pacientes hospitalizados sin cardiopatía estructural aparente, se observó mayor incidencia de FA paroxística o aleteo auricular entre los que tenían síndrome metabólico que entre los que no lo tenían (el 9 y el



4%). De entre los componentes del síndrome metabólico, el IMC fue el que más claramente se asoció a FA, independientemente de la edad o el tamaño de la aurícula izquierda.

Sin embargo, a pesar de la información de estos estudios, el efecto de la obesidad en el riesgo de FA está parcialmente determinado por otros factores de riesgo, como la dilatación auricular izquierda o la disfunción diastólica de ventrículo izquierdo que acompañan a este trastorno [116].

El tratamiento del SM debe ser multifactorial y abarcar los diferentes componentes que lo constituyen; lo más importante es el cambio radical en el estilo de vida (dieta adecuada y realización de ejercicio físico de forma regular). Todos los factores de riesgo deben ser tratados de forma agresiva e individual.

En los últimos años se están desarrollando fármacos específicos para el tratamiento de la obesidad y la resistencia a la insulina, con resultados esperanzadores (agonistas PPAR e inhibidores del receptor cannabinoide) [114].

### **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.**

#### **3.1. HIPOTESIS**

La patología endocrina se ha relacionado con la aparición de diversas cardiopatías con anterioridad. A menudo estas cardiopatías afectan a la estructura del corazón, otras en cambio, pueden no afectar a la estructura y provocar únicamente arritmias, pudiendo pasar desapercibidas en un abordaje tradicional de esta patología. Este hecho unido a que a menudo las endocrinopatías presentan síntomas solapados o subagudos, fácilmente pasados por alto o encuadrados dentro de los síntomas habituales de la edad, puede hacernos pasar por alto el diagnóstico de estas enfermedades que actuarían como causa o precipitante de la aparición de FA.

La hipótesis del presente estudio plantea que diferentes patologías endocrinas pueden asociarse a la aparición de FA, y que puede ser necesario realizar test de screening de algunas endocrinopatías dentro del protocolo del estudio de la FA.

#### **3.2. OBJETIVOS**

Los objetivos principales del estudio son:

- 1) Conocer el perfil de los pacientes vistos por FA en una consulta de Cardiología en un hospital de tercer nivel.
- 2) Valorar la prevalencia de test de screening positivos para diferentes endocrinopatías en pacientes que han recibido un abordaje tradicional de la FA en consultas de Cardiología.

- 3) Determinar si existen diferencias clínicas entre los pacientes con algún test de screening positivo frente a los de test de screening negativo.
- 4) Valorar si existen diferencias en la prevalencia de test screening positivos entre paciente con FA paroxística y permanente.
- 5) Estudiar la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con FA.
- 6) Conocer si la asociación de endocrinopatía y FA afecta en mayor medida a la calidad de vida de los pacientes.

## **4. PACIENTES Y METODO.**

### **4.1. PACIENTES.**

Se incluyeron los pacientes valorados en los 6 meses previos en consultas de Cardiología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga tras presentar un episodio de FA, bien de debut o paroxístico, o bien por episodios de mal control de la arritmia (frecuencia o síntomas). El diagnóstico de FA fue realizado por un cardiólogo experimentado tras realizar un registro electrocardiográfico.

Con el fin de conseguir una muestra lo más fiel posible a la población general se incluyeron todos los pacientes que prestaron su consentimiento, sin rango de edad ni patologías asociadas en general, derivados desde urgencias hospitalarias, Atención Primaria o a través de interconsultas de otras especialidades.

Únicamente fueron criterios de exclusión la presencia factores que pudieran interferir en la valoración de los objetivos, tales como:

1) Presencia de cardiopatía valvular o prótesis valvular. Se han excluido los pacientes con cualquier tipo de estenosis valvular mientras que en el caso de las insuficiencias se han aceptado las de grado I. Se han incluido los pacientes con prolapso valvular mitral que no presentaran insuficiencia asociada. Se excluyeron todos los pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

2) Presencia de disfunción ventricular. Se han excluido los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 50%. Igualmente se han excluido los pacientes con disfunción ventricular derecha medida mediante el desplazamiento anterior de la tricúspide (TAPSE menor de 16 mm).

3) Presencia de enfermedad coronaria. Los antecedentes de cualquier tipo de evento isquémico documentado o el diagnóstico de coronariopatía por técnicas de imagen constituyó un criterio de exclusión.

4) Pacientes con hipertrofia ventricular. Se aceptaron hipertrofias de grado leve y de distribución septal (14 mm de grosor máximo del tabique interventricular).

5) Pacientes con cardiopatías congénitas o miocardiopatías de cualquier tipo.

6) Uso de amiodarona. Se descartaron los pacientes a los que se hubiera administrado amiodarona con la salvedad de aquellos que ya tenían realizado un test de TSH en como máximo en los 6 meses previos al uso de la amiodarona y que éste fuese normal.

7) Pacientes con insuficiencia renal que presentaran un grado G3b o mayores según

la Kidney Disease Improving Global Outcomes, es decir, aquellos que presentaran un filtrado inferior a 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

8) Pacientes con incontinencia vesical que imposibilitara la recogida de la muestra de orina de 24 horas adecuada.

9) Rechazo del consentimiento informado para la realización del estudio.

Los pacientes fueron reclutados a partir de una búsqueda retrospectiva en los archivos informáticos del Servicio de Cardiología del Hospital Carlos Haya de pacientes cuyo diagnóstico fuera FA en los 6 meses previos a la realización del estudio, introduciendo la totalidad de los pacientes y aplicando un sistema de muestreo aleatorio proporcionado por el programa de procesamiento de datos estadísticos IBM SPSS statistics 21 basado en la generación de números aleatorios. De un total de 858 pacientes se obtuvo una población muestral tras la aleatorización de 110 pacientes, de los cuales finalmente concluyeron el estudio tan solo 98. Los motivos para no concluir el estudio fueron:

- 1 paciente tenía incontinencia urinaria significativa que dificultaba la adecuada recogida de la muestra de 24 horas

- 3 pacientes no atendieron a sucesivas llamadas telefónicas para ser valorados en consulta y reclutarlos para el estudio

- 8 pacientes no prestaron su consentimiento informado para realizar el estudio

Aunque la recogida fue aleatoria, la distribución final fue del 49% hombres y 51% mujeres.

## **4.2. METODOLOGIA.**

### **4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio transversal para valorar la prevalencia de test de screening (estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esa enfermedad) positivos para endocrinopatías en pacientes con FA y sin cardiopatía estructural relevante o precipitante evidente para la FA.

### **4.2.2. AMBITO DEL ESTUDIO.**

Se realizó en los diferentes ámbitos del Hospital Regional Universitario Carlos Ha-ya y Materno-Infantil de Málaga.

- Servicio de Cardiología
- Servicio de Endocrinología
- Servicio de Laboratorio y Análisis Clínicos.

### **4.2.3. RECOGIDA DE VARIABLES.**

A todos los pacientes se les cumplimentó una hoja de recogida de datos que recogía datos de filiación y clínicos recogidos de las bases de informes de forma retrospectiva, y otros datos recogidos de forma prospectiva en una visita realizada para la obtención de los mismos. Se les hizo una exploración cardiovascular básica.

Se recogieron las siguientes variables clínicas:

- 1) Edad
- 2) Sexo



- 3) Peso y talla, cálculo del IMC
- 4) Perímetro abdominal.
- 5) Presencia de hipertensión arterial
- 6) Presencia de dislipemia
- 7) Presencia de diabetes mellitus
- 8) Presencia de hábito tabáquico (diferenciado el consumo activo del previo)
- 9) Consumo de alcohol: se clasificó según los criterios de la OMS como consumo moderado (20 gr/día para la mujer y 30 gr/día para el hombre) o como excesivo (superior a 40 gr/día).
- 10) Presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 11) Presencia de síndrome de Apnea-hipopnea del sueño.
- 12) Práctica de ejercicio de resistencia al menos 3 horas a la semana
- 13) Enfermedad vascular no cardíaca.
- 14) Medición de la calidad de vida mediante la herramienta «Atrial Fibrillation-Quality of Life» (AF-QoL), traducida al español.
- 15) Datos ecocardiográficos generales: diámetros ventriculares, masa, función sistólica ventricular izquierda y derecha, medidas de aurícula izquierda, flujos doppler. Los estudios ecocardiográficos fueron realizados por ecocardiografistas expertos con 4 modelos de ecógrafo de la casa PHILIPS: Ie 33, Affinity, Visor y Sonos 5500.



16) Tratamiento habitual: Se recogió todo el tratamiento habitual, haciendo especial hincapié a los fármacos que pudieran alterar los resultados de las diferentes pruebas de screening.

17) Datos analíticos:

- hemoglobina
- glucosa
- creatinina
- filtrado glomerular
- HDL
- LDL
- TG
- prolactina
- cortisol matinal en sangre
- actividad de renina plasmática
- PTH
- TSH
- metanefrina, normetanefrina y metoxitiramina en orina de 24 horas.

A todos los pacientes se les entregó una hoja informativa del estudio y un teléfono

de referencia para consultar dudas sobre el estudio.

Todos los pacientes recibieron instrucciones sobre cómo debían realizarse la extracción de sangre y la recogida de orina.

La recogida de la orina de 24 horas se realizaría en un recipiente acidificado recogido en el Laboratorio de Hormonas en el Hospital Materno Infantil, tras realizar durante 3 días una dieta especial, sin catecolaminas, ácidos fenólicos ni vainilla. Se evitaron alimentos como los plátanos, piña, kiwis, membrillo, manzana o cítricos, al natural, en zumo o en mermelada, las nueces, chocolate, café, te y ciertos condimentos (romero, salvia, orégano). Se evitaron también alimentos que contuvieran vainilla (helados, flanes, yogures, batidos, etc), bebidas refrescantes, especialmente cola; y productos de bollería y pastelería, así como las bebidas alcohólicas envejecidas en barricas de roble. Se evitaron también los cereales integrales, las legumbres y el tabaco. Aunque no se suspendió ningún fármaco se tuvieron en cuenta para los resultados la toma de: sedantes, tranquilizantes, hipotensores, inhibidores de la MAO, antidepresivos, efedrina, pseudoefedrina, levodopa, metildopa, salicilatos, amoxicilina y morfina.

La recogida realizaría desechando la primera micción de la mañana del día previo a la entrega de la muestra y recogiendo en el recipiente acidificado todas las orinas posteriores incluyendo la primera de la mañana del día de la entrega de la muestra, cumpliendo un ciclo de 24 horas. La conservación durante las 24 horas se realizó en frío, en refrigeradores domésticos.

La extracción de sangre debía realizarse a primera hora de la mañana y en ortostatismo mantenido. El horario de extracciones se inicia a las 07.30 AM. Entre las 07.30 y las

08.30 AM fueron recogidas las muestras de sangre.

Las muestras fueron analizadas en laboratorios del Hospital Carlos Haya y del Hospital Materno Infantil de Málaga.

Los métodos de estudio para los diferentes test de screening fueron:

- BIOQUIMICA GENERAL: Análisis mediante Siemens Dimension Vista 1500 con los siguientes rangos:

\* glucosa: 70-110

\* creatinina: 0,72-1,19

\* LDL: 90-195

\* HDL: 32-72

\* TG: 20-200

- Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula CKD-EPI

- TSH: Determinación de TSH mediante Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) para Elecsys Modular Analytics ROCHE®. Técnica de sándwich Los valores de referencia utilizados son 0,2-5 micro UI/ ml según los proporciona el fabricante. La sensibilidad (límite de detección) es de 0.014 microUI/mL

- PTH: Determinación de PTH intacta mediante Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) para Elecsys Modular Analytics ROCHE®. Técnica de sandwich. Los valores de referencia utilizados fueron 15-65 pg/mL, según los proporcionados por

el fabricante. La sensibilidad de la técnica (límite de detección) es de 1,20 pg/mL y la sensibilidad funcional 6.0 pg/mL.

- CORTISOL: Determinación de Cortisol mediante Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) para Elecsys Modular Analytics ROCHE. Técnica competitiva. Los valores de referencia utilizados fueron los proporcionados por el fabricante (de 6-10 de la mañana 10-26 µg/mL).

El límite de detección es de 0.054 µg/mL y la sensibilidad funcional 0.109 µg/mL

- PROLACTINA Determinación de Prolactina mediante Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) para Elecsys Modular Analytics ROCHE. Técnica sándwich. Los valores de referencia utilizados fueron los proporcionados por el fabricante:

- Hombres 4.04-15.2 ng/mL

- Mujeres (no embarazadas) 4.79-23.3 ng/mL

El límite de detección es de 0.047 ng/mL

- ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA: Determinación mediante la generación de Angiotensina I en plasma tras incubación, mediante radioinmunoensayo GAMMACOAT (DiaSorin)®. La ARP se mide como ng/mL/hora de angiotensina I. Sensibilidad analítica 0.018 ng/tubo.

Valores de referencia:

- En posición ortostática 0.2 - 3.5 ng/mL/h

- En posición supina 0.13 – 2.3 ng/mL/h

- METANEFRIAS FRACCIONADAS EN ORINA 24H: Test realizado mediante Comatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Se utilizó un equipo procedente de Agilent de Bio-Rad Laboratories y los valores de referencia poblacionales fueron los proporcionados por el Servicio de Laboratorio a partir de la bibliografía existente:

- metanefrina: 20-302 mcg/24h
- normetanefrina: 30-527 mcg/24h
- metoxitiramina: 103-434 mcg/24h.

#### **4.2.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 21. Las variables cualitativas están expresadas como frecuencias y porcentajes, y las comparaciones fueron realizadas usando el Test de Chi-cuadrado o en su defecto el Test de Fisher.

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las diferencias se analizan mediante t de Student tras comprobar que las variables cuantitativas siguen una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (test de Levene).

Realizamos modelo de análisis multivariante mediante regresión logística binaria, calculando odds ratio (OR), acompañadas de su intervalo de confianza (IC) al 95%. En todos los casos los contrastes se realizaron de forma bilateral. Para considerar la asociación como estadísticamente significativa se exigió una  $p < 0,05$ .

## 5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Dentro de las limitaciones básicas entran el propio diseño del estudio, de carácter transversal con aleatorización automática, con los posibles sesgos que se pueden achacar a este tipo de estudio observacional.

Por el hecho de tener un presupuesto limitado y reducido para la investigación, no se realizaron todos los test necesarios para alcanzar un diagnóstico o, en algunos casos, la alta sospecha de las diferentes endocrinopatías. Así, aunque en este sentido hubiesen sido de gran utilidad la aldosterona, los niveles de calcio y fósforo, el cortisol urinario, etc, éstos quedaban fuera de las posibilidades económicas de este estudio.

Así, se diseña como un estudio de los métodos de screening de patología endocrina, y no profundiza en el diagnóstico clínico final de los pacientes. Los resultados positivos en las diferentes pruebas se han valorado en función de los tratamientos recibidos y el diagnóstico final requiere en la muchos de los casos estudios adicionales por parte de Endocrinología para un correcto diagnóstico y tratamiento, por lo que el estudio debe valorarse exclusivamente como una descripción de los test de screening en la muestra poblacional estudiada y no como una valoración diagnóstica de las diferentes patologías endocrinas valoradas con ellos.

Para una adecuada optimización de los recursos disponibles, se solicitó exclusivamente TSH como screening, realizándose T3 y T4 solo si ésta está alterada, tal como se realiza habitualmente en el Servicio de Laboratorio del Complejo Hospitalario Carlos

Haya que participó en el estudio.

En este sentido de optimización de recursos, la medición de ARP sin relacionarse con la aldosterona plasmática debe entenderse como una aproximación al screening de la patología del eje renina-angiotensina-aldosterona, y no como un estudio diagnóstico.

La muestra poblacional es reducida, debido igualmente a motivos económicos. Por este motivo, ante patologías poco frecuentes en la población general se comprueba que son igualmente infrecuentes en la población estudiada.

## 6. RESULTADOS.

### 6.1. DESCRIPCION POBLACIONAL.

Datos generales	Global
Edad	70,1 años (34-88 años)
Sexo	49% mujeres / 51%hombres
Indice Masa Corporal medio	28,53 (19,81-44,06)
Población con IMC > 25	28,57%
Población con IMC > 30	9,1%
Perímetro abdominal	102,81 cm (69-140 cm)

De la muestra extraída de la población, el 48 fueron mujeres y 50 hombres (49% y 51% respectivamente).



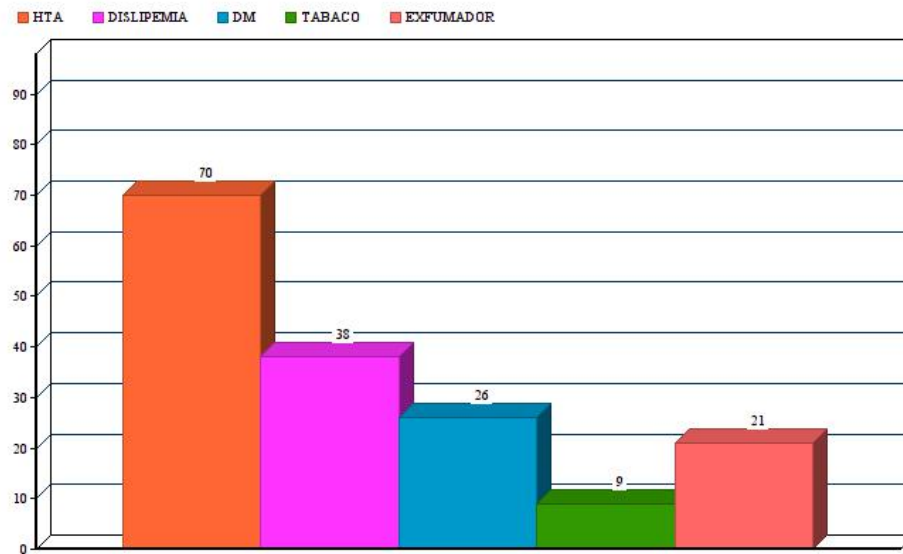
La edad media poblacional fue de 70,1 años (rango entre 34 y 88 años, desviación típica 11,32). Separada por sexos, la edad media de las mujeres fue discretamente inferior, sin diferencias significativas (69,8 años las mujeres frente a 70,2 años los hombres).

<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	<b>Global</b>
HTA	71,4%
Dislipemia	38,8%
Diabetes mellitus	26,5%
Hábito tabáquico	9,2%
Exfumador	21,4%
Consumo moderado de alcohol	2%
Consumo excesivo de alcohol	1%
Enfermedad vascular no cardíaca	4,1%

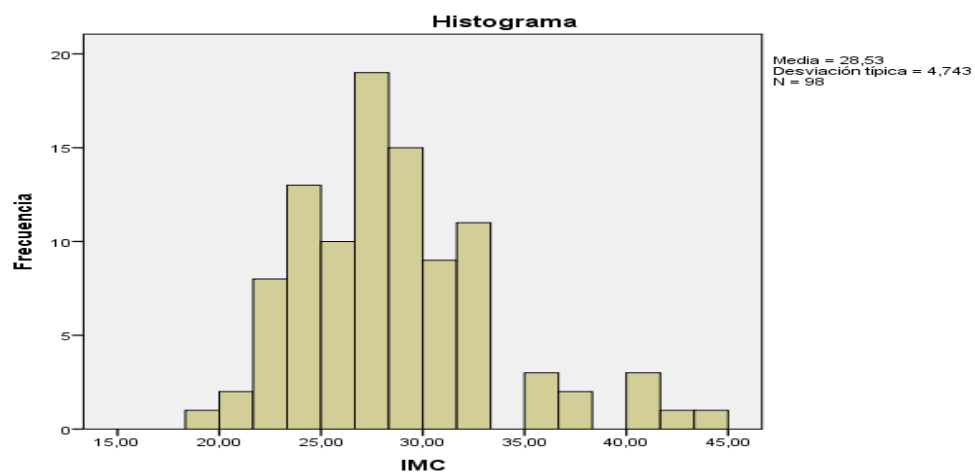
Entre los factores de riesgo de nuestra muestra predominó la HTA, con un total de 70 pacientes hipertensos, lo que constituye un 71,4% de la población. De los 28 pacientes no hipertensos, el 64% era hombre frente al 36% mujeres.

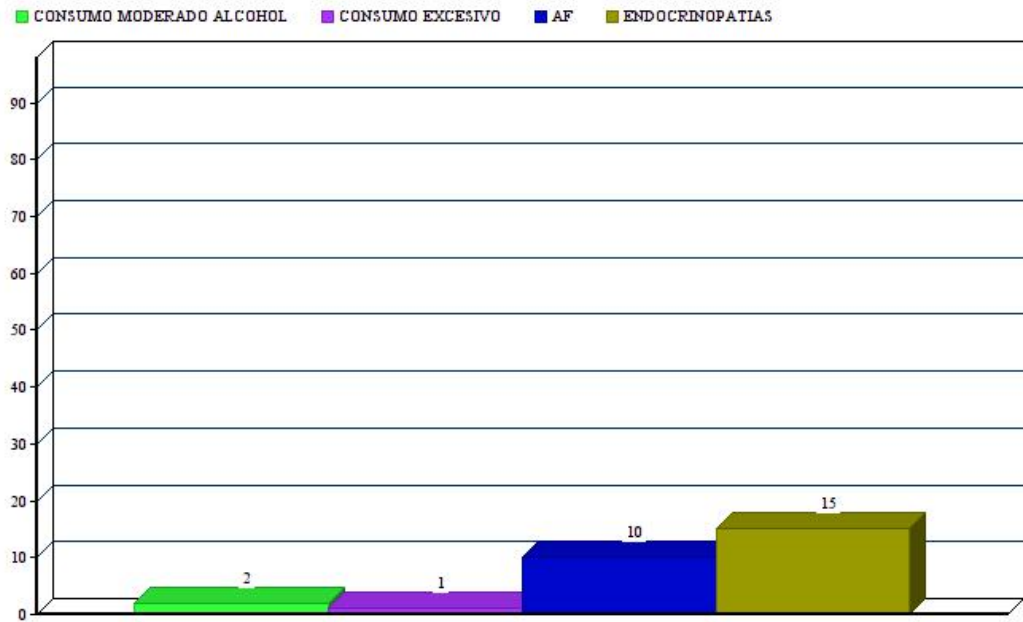
Presentaban diagnóstico de dislipemia 38 pacientes (38,8%) , de los cuales 20 eran hombres (52,6%).

En el caso de la diabetes, tan solo 26 de los pacientes tenían dicho diagnóstico (26,5%) y 14 de ellos eran mujeres (53,84%).



La obesidad era un dato muy prevalente, teniendo la muestra un IMC medio de 28,53 con una desviación típica de 4,79 (rango del IMC fue 19,81-44,06). Tan solo el 22,44% tenía un IMC entre 18 y 25, siendo 13 de ellas mujeres, frente a los 9 hombres. La población con IMC superior a 30 fue de 28 personas, 16 mujeres y 12 hombres, es decir el 28,57% de la población tenía obesidad. El 9,1% tenía un IMC superior a 35.





La población fumadora activa se reduce al 9,2% (9 pacientes), todos ellos hombres. Los pacientes con antecedentes de hábito tabáquico previo fueron 21, lo que constituye el 21,4% de la población. De ellos, solo 5 eran mujeres, por lo que los antecedentes de hábito tabáquico actual o previo se reduce al 5,1%.

El 10,2% de la población presentaban antecedentes familiares de FA, siendo la misma asociación similar en hombres y en mujeres (5 hombres y 5 mujeres).

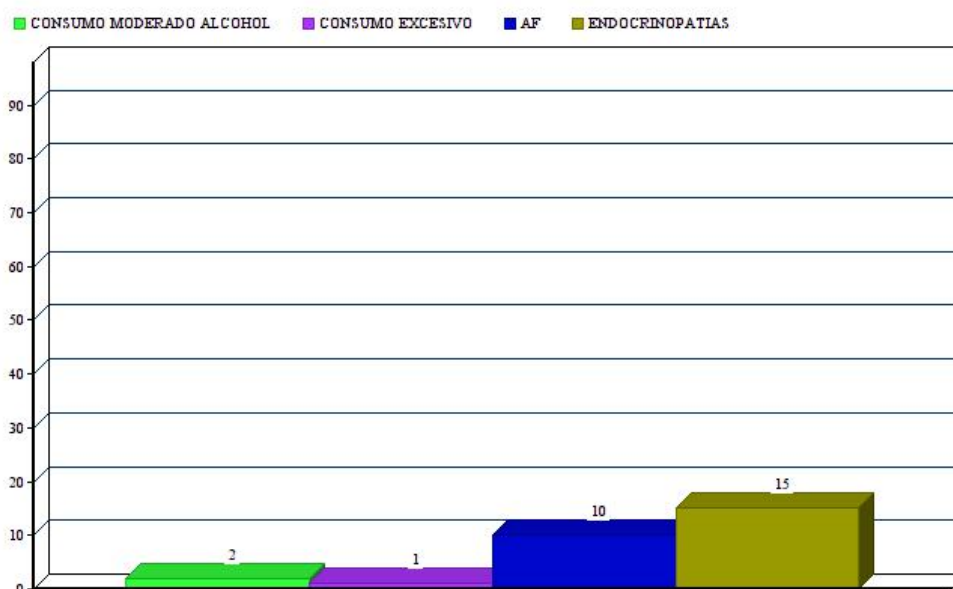
El 15,31 % de la población presentaba al inicio del estudio el diagnóstico de alguna patología endocrina. 13 pacientes presentaban patología tiroidea, todos ellos a excepción de un carcinoma papilar y un nódulo tiroideo de origen benigno eran hipotiroidismos autoinmunes adecuadamente tratados. El paciente con cáncer de tiroides presentaba

un hipotiroidismo yatrogénico también adecuadamente tratado y sin signos de recidiva.

Los otros dos pacientes tenían un hiperparatiroidismo primario y una metástasis suprarrenal intervenida con anterioridad. El 53% de ellos eran hombres, y si excluimos los tres de origen tumoral, quedaría reducido al 50% .

En los 98 pacientes, tanto solo dos pacientes relataron consumo excesivo de alcohol y un paciente consumo moderado (entre ambos, un 3% de la población).

<b>Factores asociados a FA</b>	<b>Global</b>
Antecedentes familiares de FA	10,2%
Endocrinopatías previas	15%
SAOS	10,2%
EPOC	4,1%
Ejercicio de resistencia	3,1%

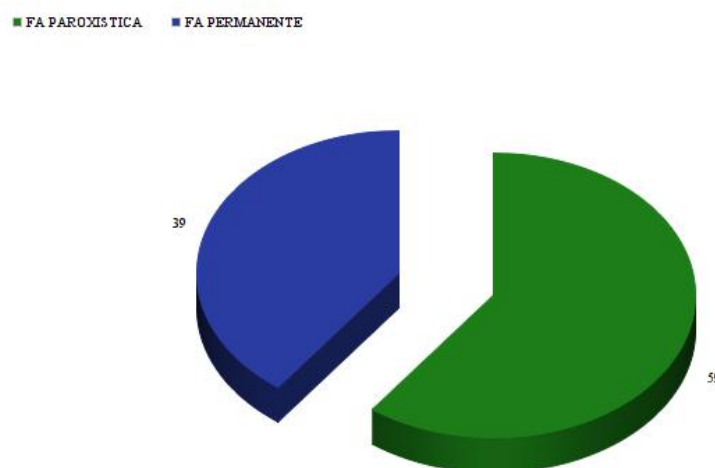


Un total de 10 pacientes (10,2%) estaban diagnosticados de SAOS, 9 de ellos hombres. En el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estaba presente en 4 pacientes (4%), siendo el 75 % de ellos hombres.

El 5,1% presentaba alguna enfermedad vascular no cardíaca, 4 de ellos ICTUS y uno de ellos arteriopatía periférica. La enfermedad vascular fue más frecuente en mujeres (80%).

En los 98 pacientes, solo 3 habían practicado o practicaban deportes de resistencia, el 100% eran hombres.

En cuanto a la forma de presentación de la FA en la muestra, predomina la FA paroxística con un total de 59 pacientes de los 98 en total, frente a 39 pacientes en FA permanente.



En resumen, se trata de una población de edad media avanzada, con proporción similar de hombres y mujeres, en los que predomina la FA paroxística y con factores de riesgo cardiovascular. Tan solo 14 pacientes (10 hombres y 4 mujeres) no presentaban HTA, diabetes, dislipemia ni hábito tabáquico, es decir, el 14,2% de la población del estudio no tenía ningún factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Si a esto se suma la obesidad, el porcentaje de pacientes sin ninguno de estos factores se reduce a 4 hombres y una mujer (5,1 % entre ambos sexos).

Más del 32% (14 hombres frente a 18 mujeres), tenían un solo factor de riesgo cardiovascular clásico. En contraposición, el 53% de la población tenía 2 o más factores de riesgo.

En un análisis bivariado no se encontró especial asociación entre FA y la presencia previa de SAOS o EPOC.

Sin embargo, la población estudiada presenta un control por encima de la media de los factores de riesgo cardiovascular. El 52,82 % de los pacientes con DM tenían glucemias controladas. En cuanto a los lípidos, solo 22,44% presentan un LDL superior a 130mg/dl (rango 24-213) y el 16,32 % tienen los triglicéridos por encima de 150 mg/dl (rango 47-317).

En un análisis básico de los datos demográficos ya llama la atención una alta frecuencia de endocrinopatías, en concreto el hipotiroidismo autoinmune que superaría el triple de la población general.

La calidad de vida de los pacientes de la muestra fue muy variable, con un rango 0-100% y una media bastante elevada (81,43%).



	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv.
AFQuol	98	100	0	100	81,43	23,653

## 6.2. SINDROME METABOLICO.

Tan solo tenemos evidencia de dos pacientes en los que el screening sugirió la presencia de síndrome metabólico, ambos mujeres y con edades de 78 y 58 años. El perímetro abdominal fue de 100 y 140 cm respectivamente, con datos analíticos corregidos parcialmente con tratamiento. Las cifras del estudio fueron:

- glucemia: 189 y 199 respectivamente,
- cifras de HDL: 39 y 33,
- cifras de TG: 129 y 218.

Dada la escasa frecuencia de casos de síndrome metabólico no se procedió al análisis estadístico de la asociación con otras variables.

## 6.3. RESULTADOS ANALITICOS DE LOS TEST DE SCREENING.

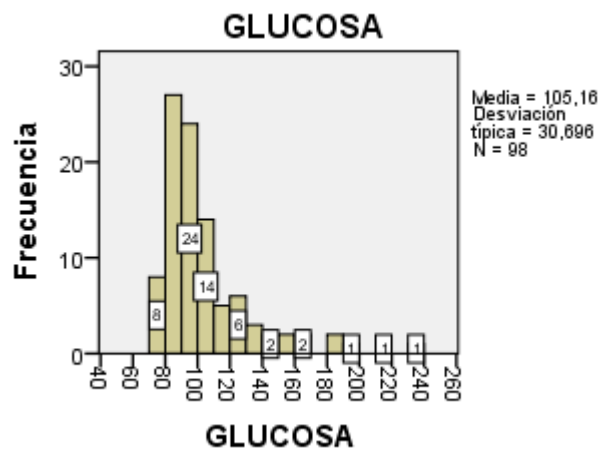
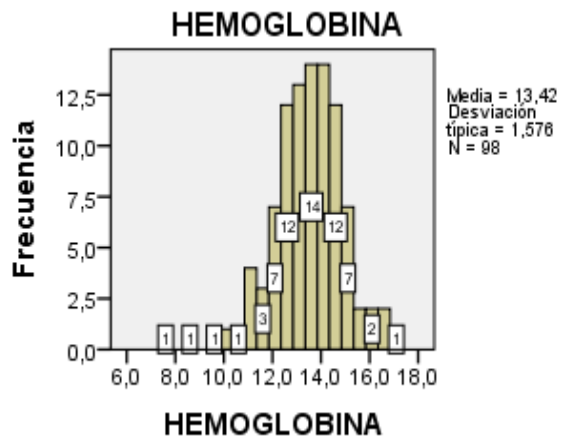
### 6.3.1. DATOS ANALITICOS GENERALES.

Entre los datos analíticos poblacionales se pueden destacar los siguientes:

Datos analíticos generales	Global
Glucosa	105,16 mg/dl (71-236 mg/dl)
Creatinina	0,87 mg/dl (0,46-1,60 mg/dl)
Filtrado glomerular	76,71 ml/min/m <sup>2</sup> (mín. 45 ml/min/m <sup>2</sup> )
HDL	50,44 mg/dl (25-102 mg/dl)
LDL	108,98 mg/dl (24-213 mg/dl)
Triglicéridos	116,27 mg/dl (45-317 mg/dl)
Hemoglobina	13,41 mg/dl (7,6-17 mg/dl)

- hemoglobina: valor medio de 13,41 mg/dl con desviación típica de 1,57 mg/dl (rango 71-236mg/dl)

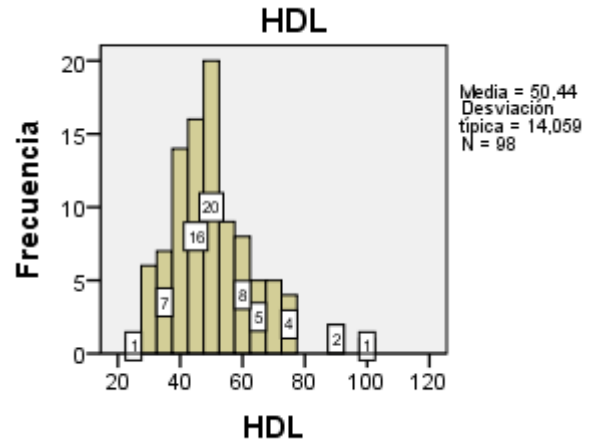
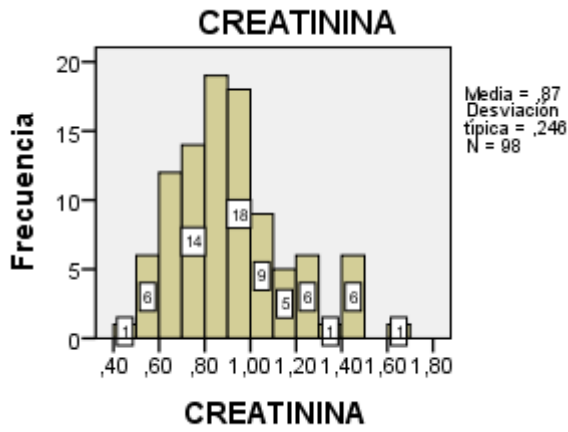
- glucosa: valor medio de 105,16 mg/dl, desviación típica de 30,696 mg/dl (rango 71-206 mg/dl)



- creatinina: valor medio de 0,87 mg/dl, con desviación típica de 0,246 mg/dl (rango 0,46-1,60 mg/dl).



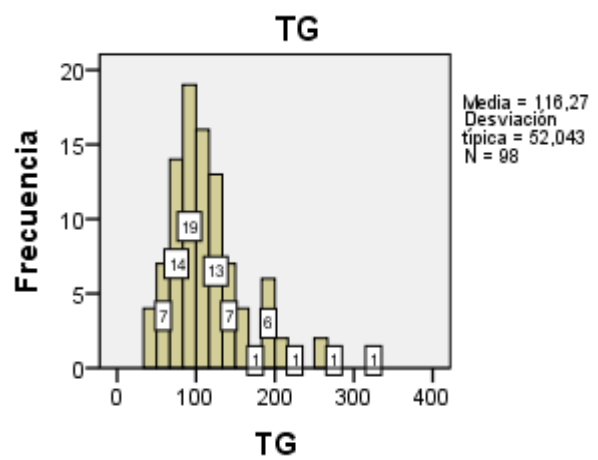
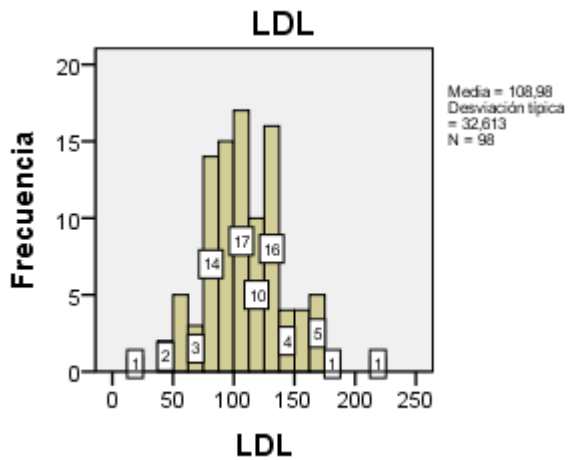
- filtrado glomerular: valor medio de 76,71 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y desviación típica de 15,08 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango 45-superior a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).



- HDL colesterol: valor medio de 50, 44 mg/dl, desviación típica de 14,05 mg/dl (rango 25-102 mg/dl).

-LDL colesterol: valor medio de 108,98 mg/dl, desviación típica de 32,61mg/dl (rango 24-213 mg/dl)

- triglicéridos: valor medio de 116,27 mg/dl, desviación típica de 52,04 mg/dl (rango 45-317 mg/dl)



### 6.3.2. TIROTROPINA (TSH).

La media de las medidas de TSH fue de 2,38, con una desviación típica de 1,24.

El test de TSH estuvo fuera del rango de referencia habitual (0,20 -5,00) en 4 pacientes (4,0%), con un rango entre 0,15 y 6,75 microunidades/ml.

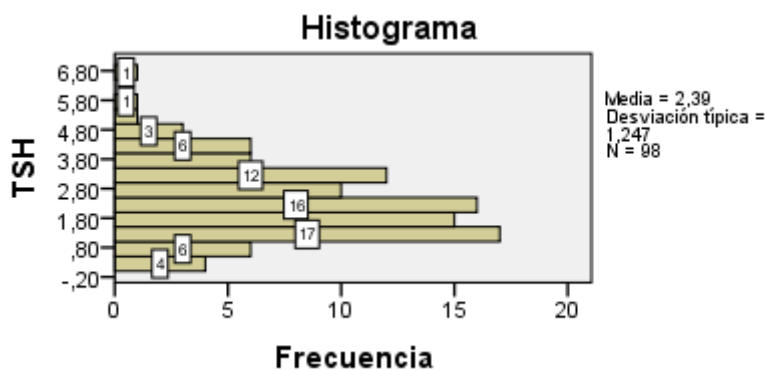
TSH MEDIA, DESVIACION TIPICA Y RANGO				
	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TSH	0,15	6,75	2,3895	1,24695

Dos de ellos tenían hipotiroidismo previamente diagnosticado y estaban infratratados, con cifras superiores a 5,5 microunidades/ml.

En el test de screening practicado en el estudio se detectó un caso de probable hipotiroidismo no diagnosticado y otro de probable hipertiroidismo (1,0% cada uno).

Los 3 casos de TSH por encima del rango se trató de mujeres, al igual que la TSH por debajo del rango de referencia. Las edades abarcaron entre los 70 años en el caso de TSH por debajo del rango de referencia y 81 años en el caso de la TSH por encima del rango. Ambos casos de hipotiroidismo conocido con anterioridad presentaban una edad intermedia entre las dos anteriores, 75 y 79 años respectivamente.

Así, la edad media de los pacientes con alteraciones de la TSH fue de 76,25 años, sin diferencias con respecto a la media poblacional muestral, pero el 100% eran mujeres.



Dada la escasa frecuencia de TSH alterada no se hizo análisis de asociación estadística con ningún parámetro.

### 6.3.3. PROLACTINA.

El valor medio de prolactina en la muestra fue de 13,53 ng/ml con un rango de 4,8-79,17 ng/ml y una desviación típica de 9,09.

El resultado de la prolactina estuvo por encima del rango ajustado para mujeres y hombres según la referencia proporcionada por el Laboratorio en 19 pacientes (19,4% de la muestra, muy por encima de la prevalencia general estimada para la población general adulta asintomática que es del 0,4-10%) por lo que se analizó cuántos de estos pacientes se encontraban en circunstancias que pudieran elevar la prolactina de forma normal tal como la toma de fármacos que actúen como bloqueantes dopaminérgicos.

Entre los fármacos valorados que pudieran producir un aumento de la prolactina fueron:

- Fármacos antipsicóticos: fenotiacinas (clopromacina, perfenacina), risperidona, haloperidol.

- Anfetaminas

- Antidepresivos tricíclicos (amoxapina, amitriptilina, imipramina, clomipramina)
- Benzodiacepinas,
- Opiáceos: morfina, metadona.
- Fármacos de uso gastrointestinal: ranitidina, cimetidina, metoclopramida, sulpiride, domperidona.
- Antihipertensivos: metildopa, reserpina, verapamilo.
- Antitusígenos: codeína.

Tras valorar mediante un análisis bivariado con Chi-cuadrado, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de prolactina alta y normal en cuanto al uso de fármacos que elevan la prolactina según la bibliografía ( $p=0,6$ ), aunque existía tendencia a tener prolactina normal en el grupo que no tomaba fármacos y prolactina elevada en el que sí.

	<b>Prolactina elevada</b>	<b>Prolactina normal</b>
Fármacos	p 9 (47,4%)	p 31 (39,2%)
Sin fármacos	p 10 (52,6%)	p 48 (60,8%)

Los fármacos en ambos grupos fueron similares. En el grupo de prolactina elevada consumían: benzodiacepinas 6 pacientes (diazepam, alprazolam, lormetazepam y bromazepam), verapamilo 1 paciente, ranitidina 1 paciente y fentanilo 1 paciente. En el grupo de prolactina normal consumían: benzodiacepinas 28 pacientes (diazepam, alprazolam, lormetazepam, bromazepam y midazolam) , verapamilo 2 pacientes (uno de ellos también se trata con benzodiacepinas), ranitidina 2 pacientes (uno de ellos toma



también benzodiacepinas) y cinitaprida 3 pacientes (2 de ellos toman también benzodiacepinas).

Dada la alta prevalencia de pacientes que consumían algún fármaco que podía incrementar la prolactina, se procedió a estudiar estadísticamente a los pacientes que tenían la prolactina elevada, dividiéndolos según tomaran o no fármacos que pudieran interferir en su medida.

	Con fármacos	Sin fármacos
Media total	20,46 ng/ml	28,94 ng/ml
Media mujeres	22,45 ng/ml	43,70 ng/ml
Media hombres	18,88 ng/ml	22,62 ng/ml

Aunque hubo tendencia a que los niveles fuesen más elevados en el grupo que no tomaba fármacos, no hubo diferencias significativas entre ellos ( $p=0,195$ ).

Se procedió a comparar los grupos que, con prolactina elevada, tomaban o no fármacos, para conocer si se diferenciaban en alguna variable clínica que pudiera interferir en el estudio.

	Con fármacos	Sin fármacos	Sign. estadística
Sexo	44,4%M/55,6%H	30,9%M/70%H	$p=0,65$
HTA	89%	70%	$p=0,58$
Dislipemia	66,7%	30%	$p=0,179$
DM	44,4%	40%	$p=1$
Tabaco	0%	20%	$p=0,47$
Exfumador	22,2%	40%	$p=0,62$
AF	11,1%	20%	$p=1$
AP endocrinop.	22,2%	10%	$p=0,58$
SAOS	11,1%	10%	$p=1$
EPOC	0%	10%	$p=1$
Enf. Vasc.	0%	0%	
Ejercicio	0%	0%	
FA px vs perm.	55,6% permanente	40% permanente	$p=0,65$

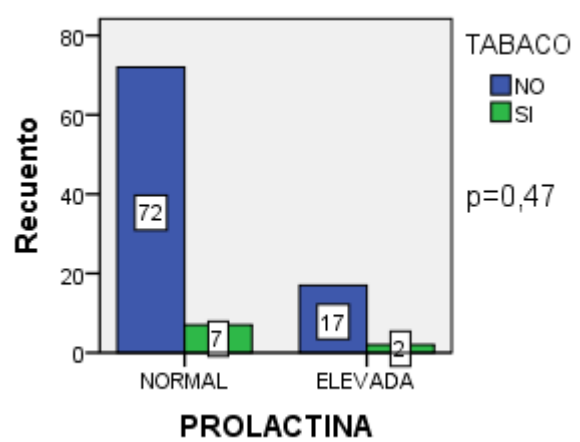
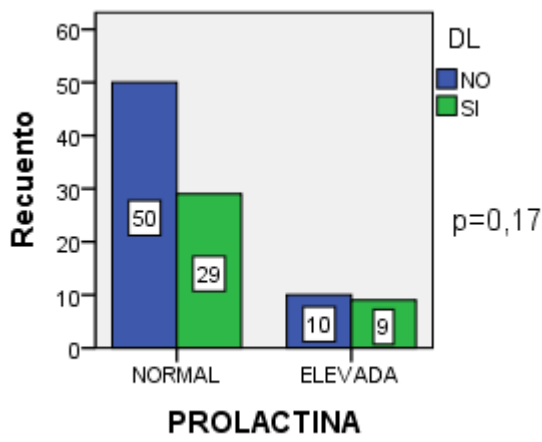
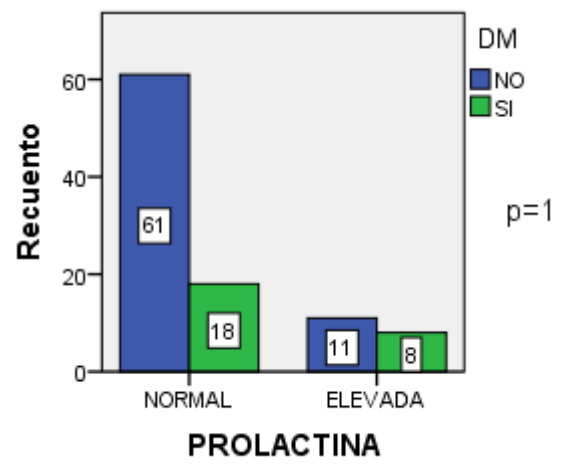
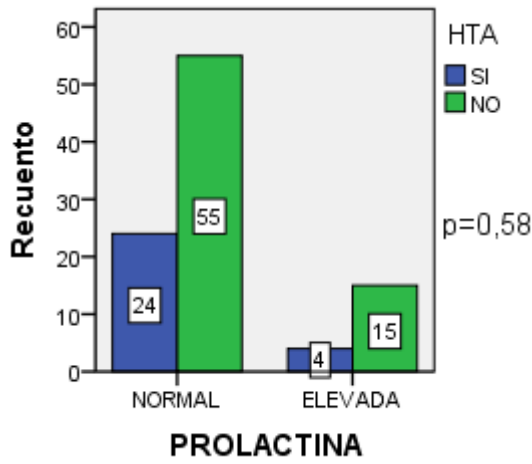
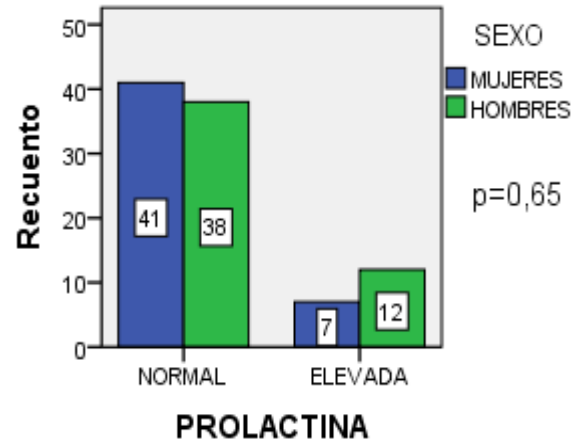
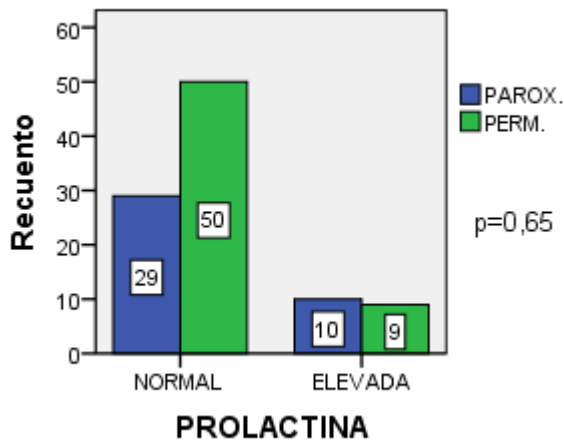
Sig. (bilateral)		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Inferior	Superior
EDAD	0,744	-17,514	12,758
IMC	0,660	-6,78509	4,40842
Perim. abd	0,257	-27,989	8,012
Hb.	0,873	-1,8619	1,6019
Glu	0,640	-41,700	26,722
Creat	0,683	-,25760	0,38338
Filtrado	0,910	-17,714	15,891
HDL	0,070	-21,017	0,928
LDL	0,415	-41,543	17,965
TG	0,915	-54,813	60,680

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las variables estudiadas entre el grupo de pacientes con prolactina elevada que tomaba fármacos y el que no tomaba fármacos, ambos grupos eran homogéneos en cuanto a las variables estudiadas.

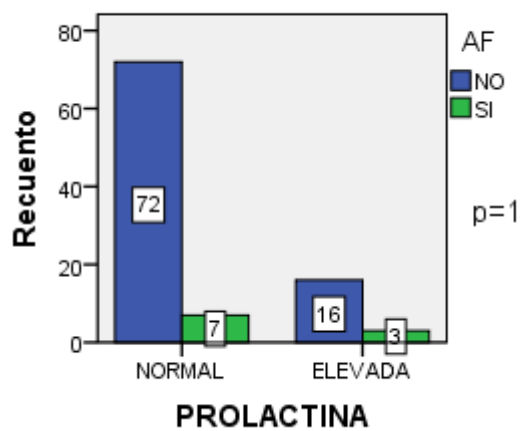
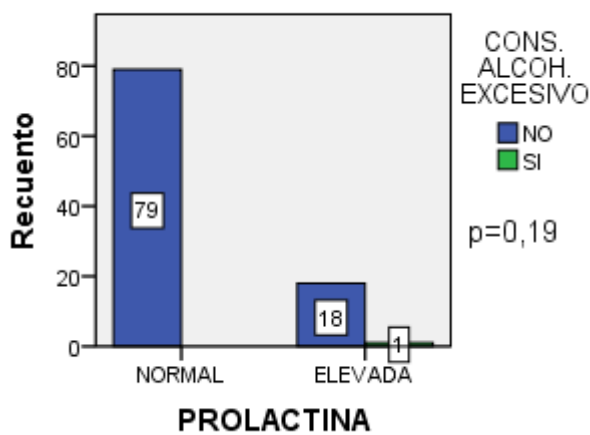
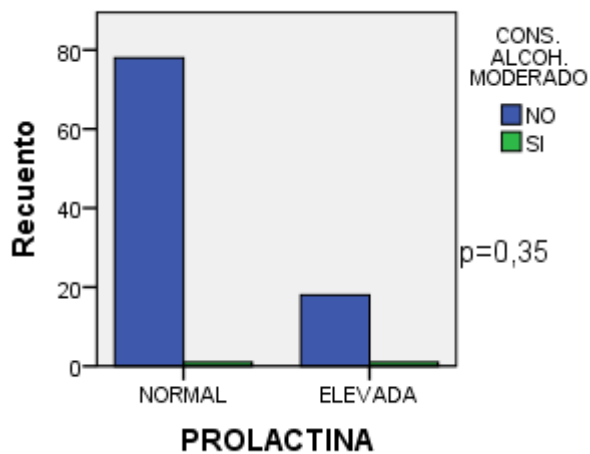
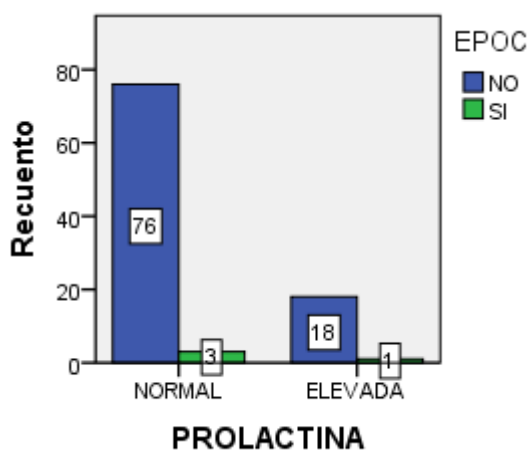
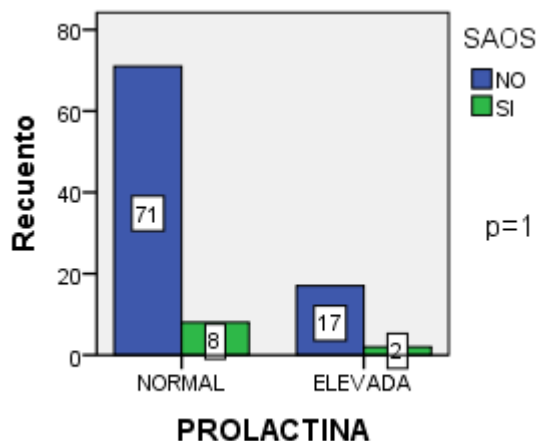
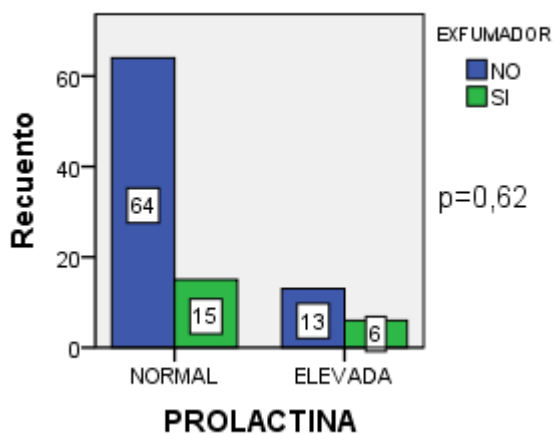
Una vez valoradas las posibles interferencias farmacológicas, se procedió a comparar las características de los grupos con prolactina normal y elevada, para valorar sus características que se enumeran en la siguiente tabla:

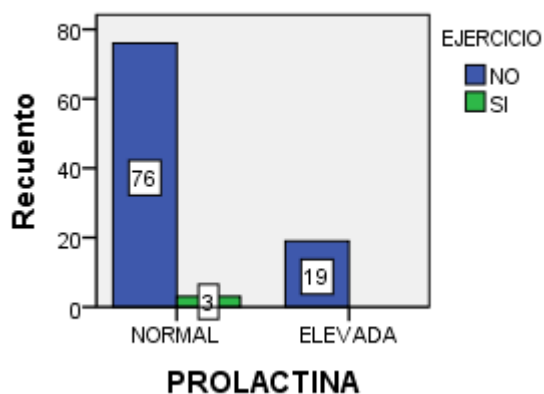
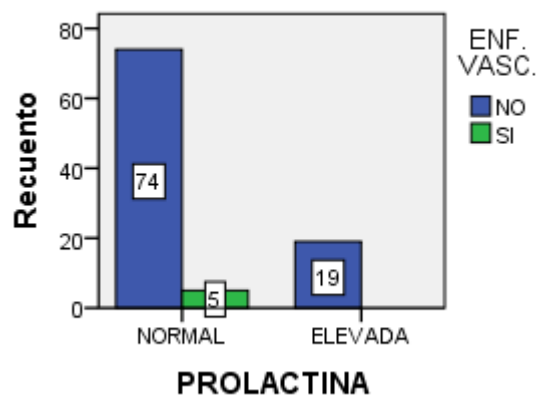
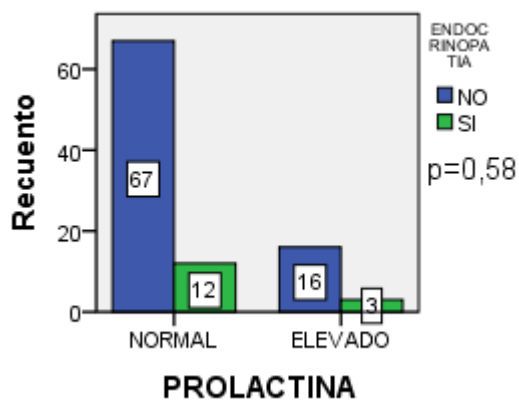
	<b>Prolactina normal</b>	<b>Prolactina elevada</b>
Sexo	H48,1/M51,9%	H63,2 /M36,8%
HTA	69,6%	78,9%
Dislipemia	36,7%	47,4%
Diabetes	22,8%	42,1%
H. tabáq	8,9%	10,5%
Exfumador	19,0 %	31,6%
Alcohol	1,3%	10,6%
Antec. fam.	8,9%	15,8 %
Enf. endoc.	15,2 %	15,8%
SAOS	10,1%	10,5 %
EPOC	3,8%	5,3%
Enf. vasc.	6,3%	0%
Ejercicio	3,8%	0%

Se compararon los pacientes con prolactina elevada y normal con un análisis bivariado mediante Chi-cuadrado, no encontrando diferencias significativas en cuanto a presencia de HTA ( $p=0,57$ ), dislipemia ( $p=0,43$ ), tabaquismo ( $p=1$ ). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la presencia de asociación familiar de la FA ( $p=0,4$ ), la preexistencia de endocrinopatías ( $p=1$ ), SAOS ( $p=1$ ), EPOC ( $p=1$ ), práctica de ejercicio ( $p=1$ ) o enfermedad vascular ( $p=0,58$ ).









En resumen, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Se encontró mayor tendencia a padecer de DM y consumo de alcohol en el grupo de prolactina elevada aunque sin significación estadística ( $p=0,145$  y  $p=0,19$  respectivamente).

Se procedió a comparar también otras variables de tipo continuo entre los grupos de prolactina normal y elevada, mediante un análisis bivariante:

	PROLACTINA ELEVADA	N	Media	Desviación típ.
EDAD	NO	79	70,48	10,214
	SI	19	68,53	15,349
IMC	NO	79	28,5919	4,52142
	SI	19	28,2879	5,70803
PERIM. ABD	NO	79	102,61	13,206
	SI	19	103,63	18,977
Hb	NO	79	13,491	1,5364
	SI	19	13,232	1,7563
Glu	NO	79	105,23	30,475
	SI	19	102,95	32,094
Creatinina	NO	79	0,8527	0,2227
	SI	19	0,9642	0,3206
Filtrado gl.	NO	79	77,73	14,454
	SI	19	70,63	17,115
HDL	NO	79	51,65	14,838
	SI	19	47,16	12,034
LDL	NO	79	111,18	33,126
	SI	19	97,68	30,755
TG	NO	79	114,14	51,378
	SI	19	127,21	55,743

En ninguno de los parámetros se encontraron diferencias estadísticamente significativas pero se encontró tendencia a la asociación de prolactina elevada con la creatinina, el filtrado, HDL y LDL tal como se describe en la siguiente tabla:

	Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Inferior	Superior
EDAD	0,502	-3,805	7,714
IMC	0,803	-2,11355	2,72156
PERIM. ABD	0,782	-8,360	6,312
Hb	0,522	-0,5418	1,0609
Glu	0,773	-13,334	17,895
Creatinina	0,077	-,23536	,01226
Filtrado gl.	0,067	-0,500	14,705
HDL	0,224	-2,793	11,768
LDL	0,110	-3,090	30,076
TG	0,330	-39,559	13,417

Se procedió a realizar un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria, relacionando el grupo de prolactina elevada con las variables que habían mostrado algún tipo de tendencia a estar asociadas o que según la bibliografía podrían estar asociadas, con los siguientes resultados:

- sexo (masculino): se mantiene la tendencia a tener prolactina elevada en el sexo masculino pero no presenta asociación estadísticamente significativa ( $p=0,26$ ) para un IC del 95% (0,623-5,512).

- DM: mantiene la tendencia a tener prolactina elevada con la presencia de DM pero presenta asociación estadística algo baja ( $p=0,11$ ) para un IC del 95% (0,800-7,420).

- Filtrado glomerular: mantiene la tendencia a tener prolactina normal conforme aumenta el filtrado pero no presenta asociación estadísticamente ( $p=0,20$ ) para un IC del 95% (0,946-1,012).

- FA paroxística versus permanente: no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,5$ ), para un IC 95% (0,467-4,012)

		Significación estadística	OR	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Variable	Sexo	0,267	1,853	0,623	5,512
	DM	0,114	2,436	0,800	7,420
	Filtrado	0,209	0,979	0,946	1,012
	FA parox. vs permanente	0,567	1,369	0,467	4,012

#### 6.3.4. PARATHORMONA (PTH).

La PTH presentó cifras inusualmente altas en la muestra poblacional. Los valores muestrales tuvieron una media de 71,27 pg/ml, es decir, ligeramente por encima del rango de referencia propuesto por el Servicio de Laboratorio. La desviación típica es amplia, 44,70, y el rango se sitúa entre 25 y 391.

Del total de la muestra, el 40,8% tenían la PTH fuera de rango, y aunque en la mi-

tad de los casos esta elevación fuese leve (el percentil 80 es 85,5) hay un 20% con una elevación significativa, 20 puntos por encima del rango de referencia propuesto para la población general.

Se analizó cuántos de estos pacientes se encontraban en circunstancias que pudieran elevar la PTH de forma normal tales como la edad, la función renal y los fármacos. Entre los fármacos valorados que pudieran producir un aumento de la PTH fueron:

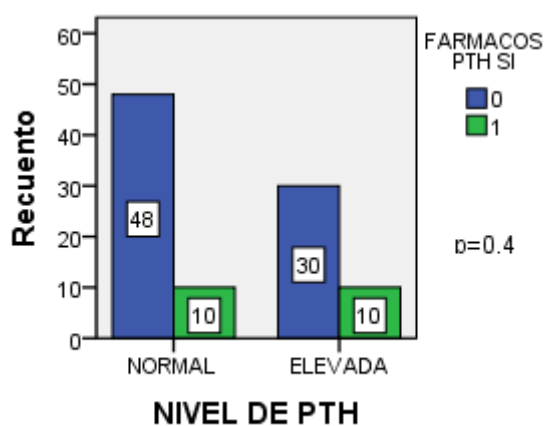
- diuréticos (furosemida)
- antagonistas del calcio (nifedipino y verapamil)
- antiepilépticos (fenitoína)
- esteroides (hidrocortisona, prednisona)
- terapia hormonal (estradiol/progesterona)
- quimioterápicos
- octeótrido
- litio
- tamoxifeno
- clordronato
- ciclosporina
- foscarnet
- bifosfonatos

- somatren
- isoniacida
- ketoconazol

De los 40 pacientes que tuvieron la PTH alta, solo 10 tomaban algún fármaco que se relacionara con el incremento de PTH, es decir, que el 75% no tenían asociación con fármacos. Se estudió la distribución del consumo de dichos fármacos en ambos grupos, encontrando discreta tendencia en el grupo de PTH elevado pero sin significación estadística ( $p=0,4$ ).

	PTH elevada	PTH normal
Fármacos	10 p (25%)	10 p (17,2%)
Sin fármacos	30 p (75%)	48 p (92,8%)

Los fármacos en ambos grupos fueron similares. En el grupo de PTH elevada consumían: bifosfonatos 1 paciente, verapamilo 3 pacientes, nifedipino 2 pacientes, furose- mida 3 pacientes (máximo un comprimido al día) y fenitoína 1 paciente. En el grupo de PTH normal consumían: bifosfonatos 2 pacientes, verapamilo 1 paciente, nifedipino 1 paciente y furosemida 6 pacientes.



Se compararon los pacientes con PTH elevada y normal, no encontrando diferencias significativas en cuanto a sexo ( $p=1$ ), presencia de dislipemia ( $p=0,8$ ), tabaquismo actual ( $p=0,7$ ) o previo ( $p=0,8$ ) o consumo de alcohol ( $p=1$ ). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la presencia de asociación familiar de la FA ( $p=0,7$ ), la preexistencia de endocrinopatías ( $p=1$ ), SAOS ( $p=1$ ), EPOC ( $p=0,6$ ) o enfermedad vascular ( $p=0,5$ ).

Aunque no se comprobó asociación estadística significativa, en el grupo de PTH elevada hay una leve tendencia a la presencia de HTA (77% frente al 67% en el grupo de PTH normal,  $p=0,3$ ).

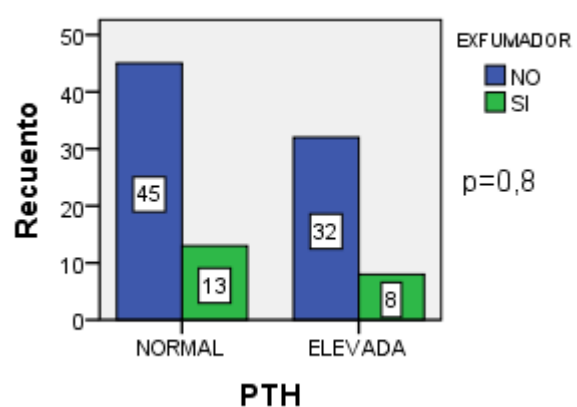
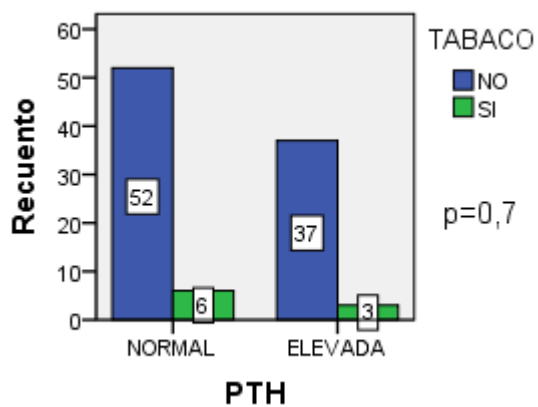
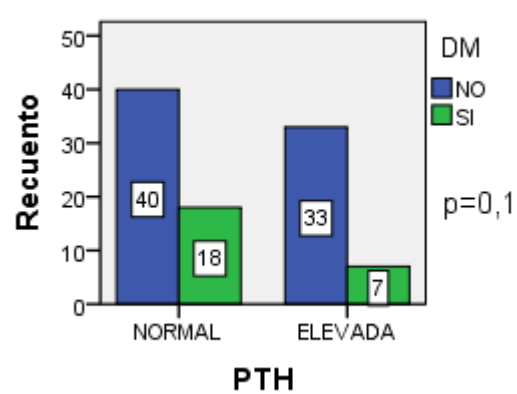
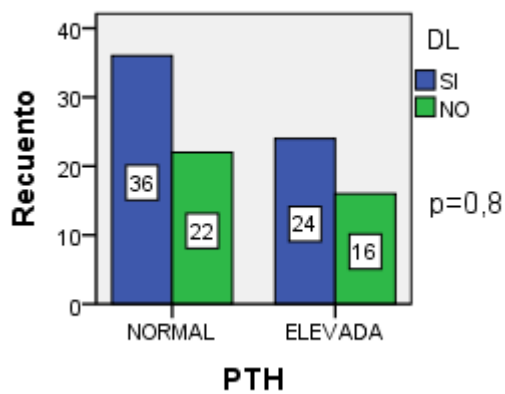
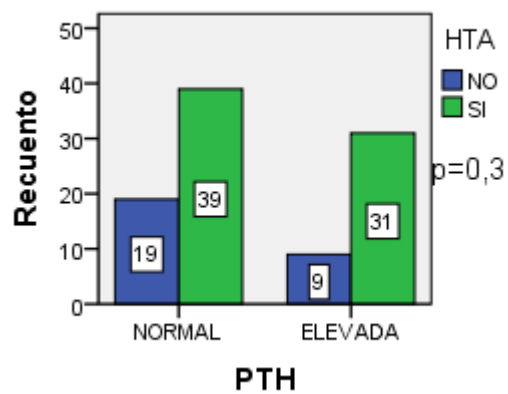
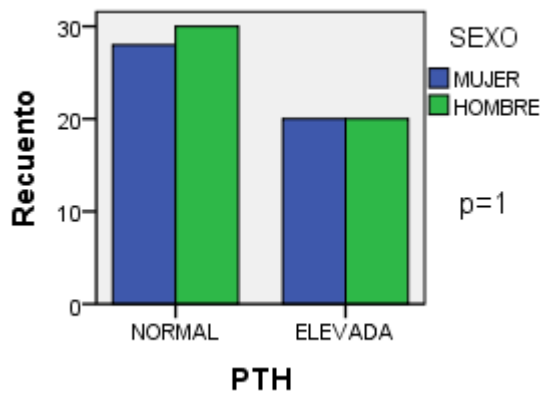
En cuanto al grupo con PTH normal, hay una frecuencia de DM mayor que en el grupo con PTH alta, aunque sin asociación estadísticamente significativa ( $p=0,1$ ).

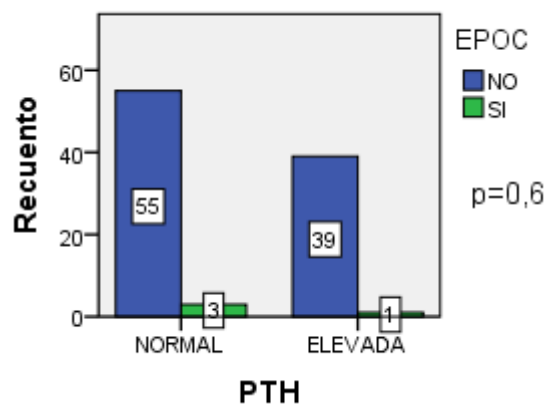
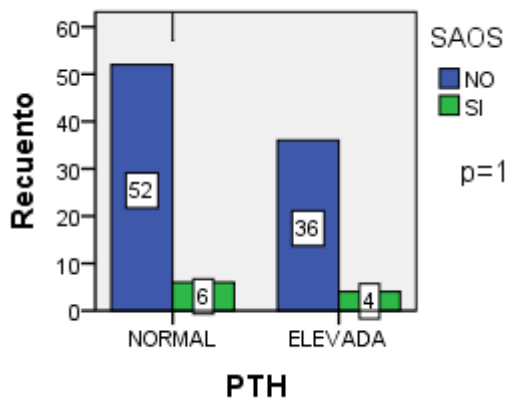
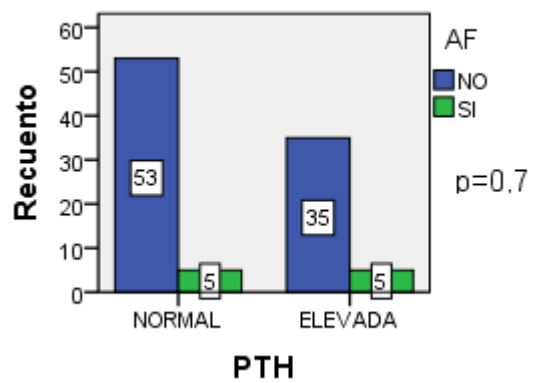
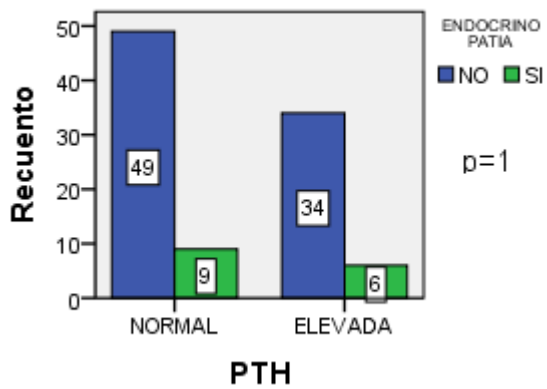
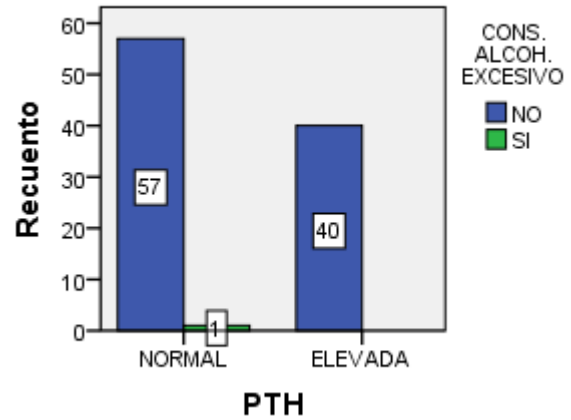
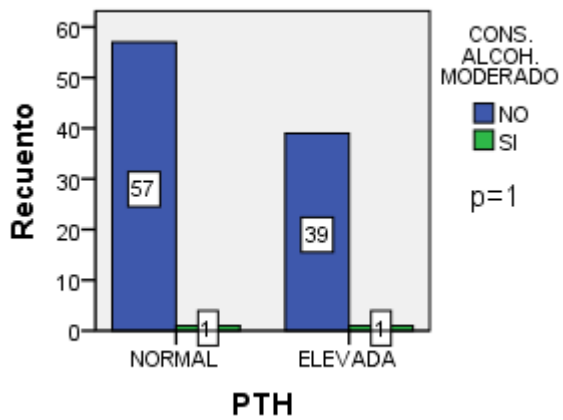
El ejercicio se relacionaría con la elevación de PTH pero sin significación estadística.

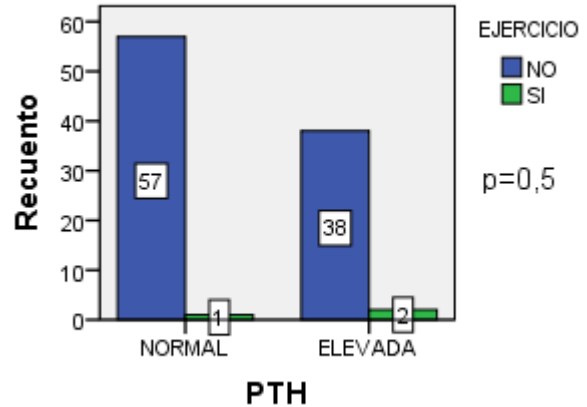
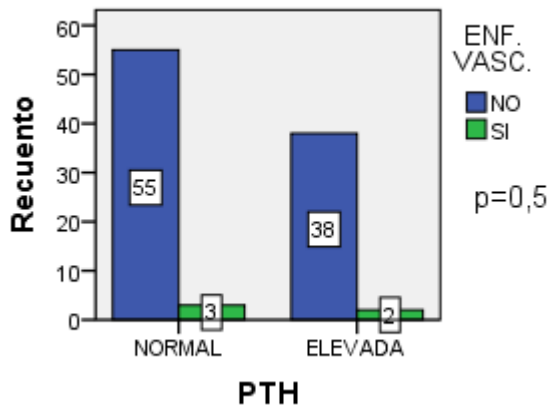
	<b>PTH normal</b>	<b>PTH alta</b>
Sexo	H51,7%/M48,3%	H50%/M50%
HTA	67%	77%
Dislipemia	37,9%	40%
Diabetes	32,8%	17%
H. tabáquico	10,3%	7,5%
Exfumador	22,4%	20%
Alcohol	1,7%	2,5%
A. familiares	8,6%	12,5%
Enf. endoc.	15,5%	15%
SAOS	10,3%	10%
EPOC	5,2%	2,5%
Enf. vasc.	5,2%	5%
Ejercicio	1,7%	3,1%



La distribución de los pacientes en ambos grupos fue la siguiente:

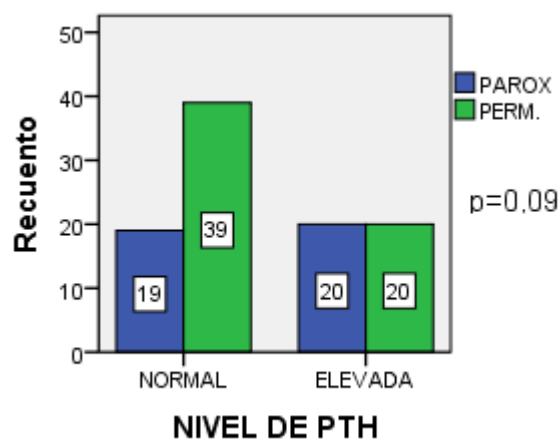






Como dato especial a mencionar, había una paciente diagnosticada previamente de hiperparatiroidismo, con una PTH de 75 (solo ligeramente elevada).

Se comparó la distribución de PTH elevada en pacientes con FA paroxística, detectando en un análisis básico de Chi-cuadrado asociación fuerte, aunque no estadísticamente significativa con la presencia de FA paroxística versus permanente, a favor de FA paroxística (p=0,09).



Se procedió a valorar con análisis bivariado la distribución de edad, IMC, perímetro abdominal y datos analíticos básicos (hemoglobina, glucemia, función renal, HDL, LDL y triglicéridos).

	PTH ELEVADA	N	Media	Desviación típ.
EDAD	NO	58	70,48	10,214
	SI	40	68,53	15,349
IMC	NO	58	28,1703	4,82747
	SI	40	29,0588	4,62827
PERIM. ABD	NO	58	101,88	14,673
	SI	40	104,15	14,058
Hb	NO	58	13,472	1,6323
	SI	40	13,395	1,5077
Glu	NO	58	101,90	26,592
	SI	40	108,98	35,651
Creatinina	NO	58	0,8472	,22753
	SI	40	0,9135	,27063
Filtrado gl.	NO	58	78,26	13,976
	SI	40	73,60	16,559
HDL	NO	58	51,66	15,078
	SI	40	49,50	13,416
LDL	NO	58	111,59	30,653
	SI	40	104,18	36,001
TG	NO	58	114,72	52,287
	SI	40	119,50	52,640

En ninguno de los parámetros se encontraron diferencias estadísticamente significativas pero se encontró tendencia a la asociación de PTH elevada con la edad, el IMC, filtrado, glucemia basal y LDL, tal como se describe en la siguiente tabla:

	Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Inferior	Superior
EDAD	0,092	-8,500	0,650
IMC	0,365	-2,82526	1,04845
PERIM. ABD	0,446	-8,156	3,615
Hb	0,812	-0,5684	0,7232
Glu	0,263	-19,561	5,404
Creatinina	0,193	-0,1666	0,0340
Filtrado gl.	0,136	-1,493	10,810
HDL	0,469	-3,730	8,041
LDL	0,276	-6,023	20,846
TG	0,659	-26,166	16,614

Se procedió a realizar un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria, relacionando el grupo de PTH elevada con las variables que habían mostrado algún tipo de tendencia a estar asociadas o que según la bibliografía podrían estar asociadas, con los siguientes resultados:

- edad: se mantiene la tendencia a tener PTH elevada con la edad pero presenta asociación estadística baja ( $p=0,19$ ) para un IC del 95% (0,984-1,084), con incremento del riesgo del 3,3% anual.

- IMC: también mantiene la tendencia a tener PTH elevada con la elevación del IMC pero presenta asociación estadística baja ( $p=0,13$ ) para un IC del 95% (0,978-1,191), con un incremento del 7,9% por cada punto que aumente el IMC.

- HTA: no mostró asociación significativa entre PTH elevada y presencia HTA ( $p=0,8$  para un IC del 95%, rango 0,37-3,49).

- DM: presenta asociación estadísticamente significativa entre la presencia de PTH elevada y DM, con una  $p=0,022$  para un IC del 95% (0,093-0,828).

- Filtrado glomerular: no mostró asociación del incremento del filtrado glomerular y PTH elevada:  $p=0,41$  para un IC del 95% (0,955-1,019).

- LDL: habría menor tendencia a tener PTH elevada en los pacientes LDL aumentado pero no presenta asociación estadística ( $p=0,29$ ) para un IC del 95% (0,979-1,006).

		Significación estadística	OR	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Variable	IMC	0,130	1,079	0,978	1,191
	HTA	0,815	1,143	0,374	3,492
	DM	0,022	0,277	0,093	,828
	Filtrado	0,416	0,986	0,955	1,019
	LDL	0,296	0,993	0,979	1,006
	Edad	0,195	1,033	0,984	1,084

### 6.3.5. METANEFRIAS EN ORINA.

Los resultados del análisis de metanefrinas fueron similares a los de la TSH, con una escasa frecuencia de resultados fuera de rango, y con unos niveles muy cercanos a los valores de referencia.

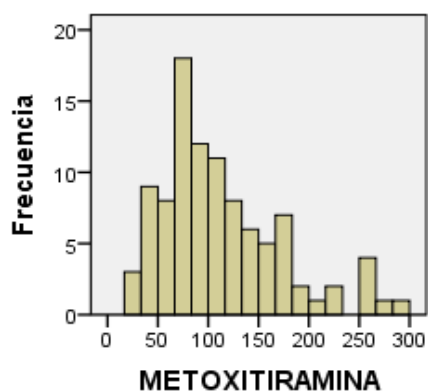
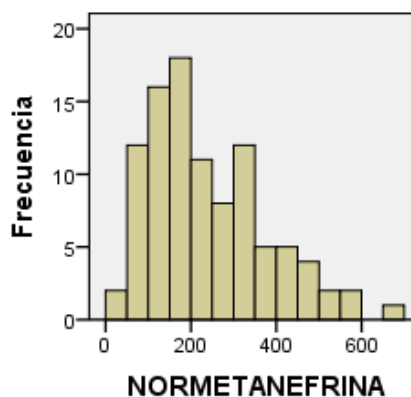
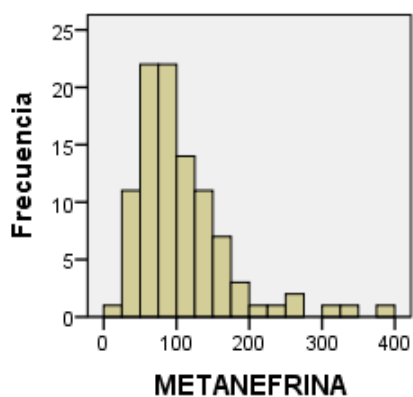
VALORES MEDIOS, RANGO Y DESVIACION TIPICA				
	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
METANEFRINA	23	376	109,07	64,483
NORMETANEFRINA	34	657	241,02	136,358
METOXITIRAMINA	29	290	113,13	59,811

Se encontraron 2 resultados por encima del rango en la metanefrina en orina: uno de 349 y uno de 376 mcg/24h (rango de referencia 20-302 mcg/24h).

En el caso de la normetanefrina se encontraron 4 casos de resultados fuera de rango: cuyas medidas fueron 540, 657, 588, 551 mcg/24h (rango de referencia 30-527 mcg/24h).

La metoxitiramina no estuvo elevada en ninguno de los casos.

De los 6 resultados fuera de rango, las diferentes metanefrinas alteradas no coincidían en un mismo paciente, es decir, había 6 pacientes con los resultados fuera de rango, 4 hombres (66%) y 2 mujeres (33%), con edades entre los 49 y los 88 años (media 68 años). En ningún caso, la suma de las fracciones de metanefrinas en orina superó 1,3 mg/día.



Dada la escasa entidad de los resultados no se procedió a mayor análisis estadístico de los mismos.

### 6.3.6. ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA.

El valor medio de ARP en la muestra fue de 1,3937 ng/ml/h con un rango de 0,13-36,6) ng/ml y una desviación típica de 9,09.

MEDIA, DESVIACION TIPICA Y RANGO					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv.
ARP	98	0,13	36,60	1,3937	3,96191



El resultado de la ARP estuvo por encima del rango según la referencia proporcionada por el Laboratorio en 8 pacientes (8,1 % de la muestra). Rango de referencia en posición ortostática 0.2 - 3.5 ng/ml/h

Se analizó cuántos de estos pacientes se encontraban en circunstancias que pudieran elevar la ARP de forma normal tal como la toma de fármacos.

Entre los fármacos valorados que pudieran producir un aumento de la ARP fueron:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
- Antialdosterónicos
- Antagonistas de los canales del calcio dihidropiridínicos (nifedipino, amlodipino)
- Diuréticos (furosemida)

	<b>ARP elevada</b>	<b>ARP normal</b>
Fármacos	p 5 (62,5%)	p 46 (51,1%)
Sin fármacos	p 3 (37,5 %)	p 44 (48,8%)

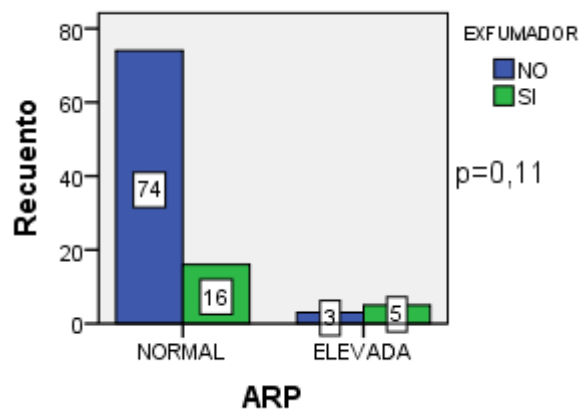
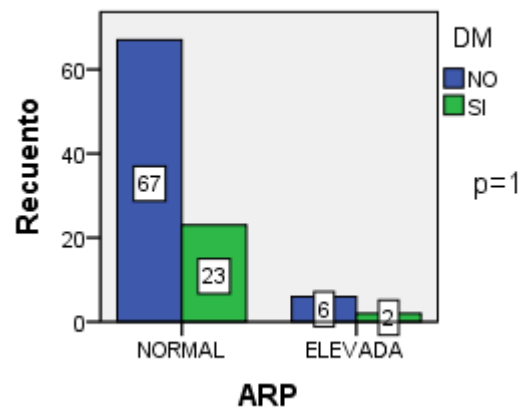
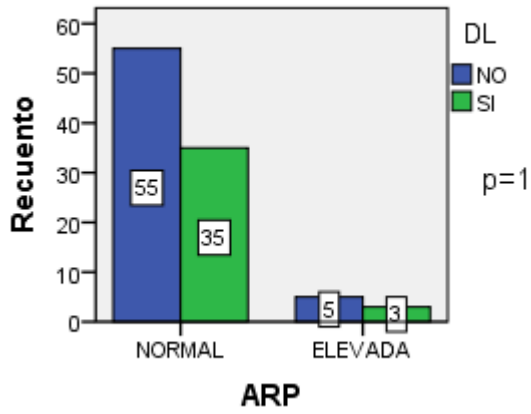
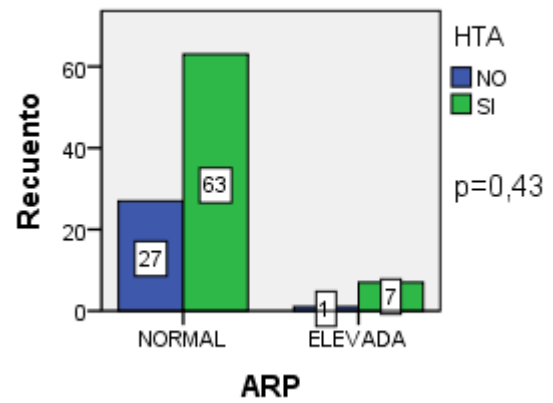
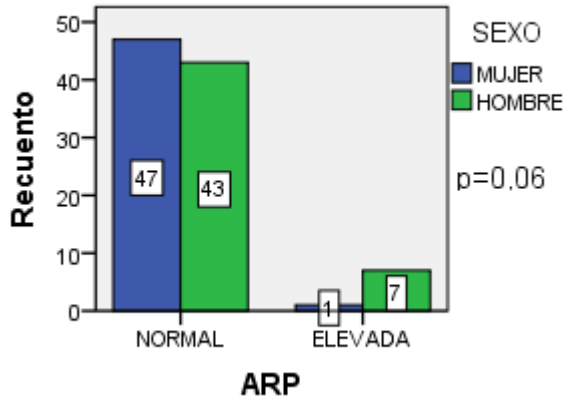
No se encontraron diferencias significativas en el estudio bivalente con Chi-cuadrado entre los grupos de ARP normal y elevada con la toma de fármacos.

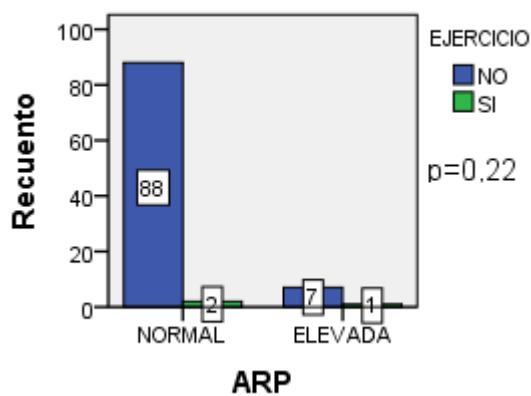
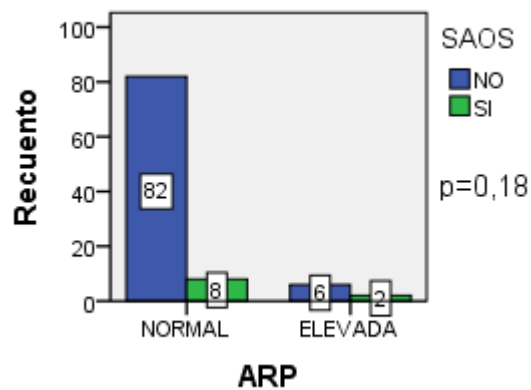
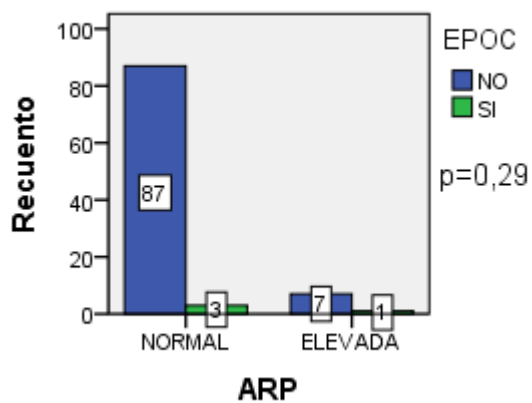
Se procedió a comparar las características de los grupos con ARP normal y elevada, para valorar sus características que se enumeran en la siguiente tabla:

	ARP normal	ARP elevada
Sexo	H47,8/M52,2%	H87,5 /M12,5%
HTA	70,0%	87,5%
Dislipemia	38,9%	37,5%
Diabetes	25,6%	25,0%
H. tabáq	8,9%	12,5%
Exfumador	17,8%	62,5%
Antec. fam.	11,1%	0%
Enf. endoc.	16,7%	0%
SAOS	8,9 %	25%
EPOC	3,3%	12,5 %
Enf. vasc.	5,6%	0%
Ejercicio	2,2%	12,5%

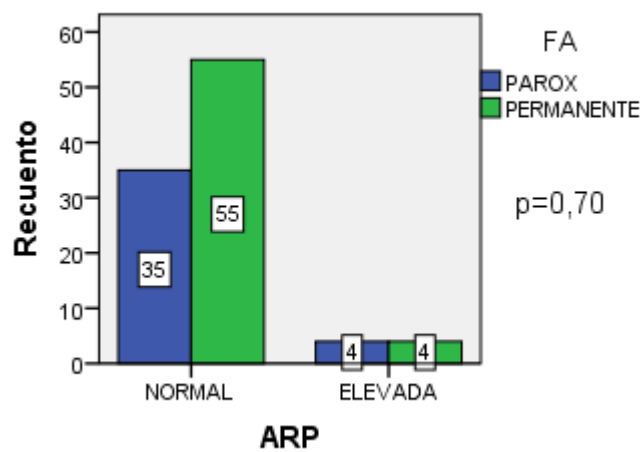
Se compararon los pacientes con ARP elevada y normal con un análisis bivariado mediante Chi-cuadrado: Se encontró asociación estadísticamente significativa con el hecho de tener antecedentes de tabaquismo, aunque no con el tabaquismo activo, probablemente por su reducido número en nuestra muestra. Se encontró asociación próxima a la significación estadística con el sexo masculino y la elevación de la ARP ( $p=0,06$ ).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a presencia de HTA ( $p=0,43$ ), dislipemia ( $p=0,1$ ), diabetes ( $p=1$ ), asociación familiar de la FA ( $p=1$ ), la preexistencia de endocrinopatías ( $p=0,3$ ), enfermedad vascular ( $p=1$ ), SAOS ( $p=0,18$ ), EPOC ( $p=0,29$ ) ni la práctica de ejercicio físico ( $p=0,22$ ).





Se realizó un estudio bivariado con Chi-cuadrado para valorar la asociación de FA paroxística versus permanente con la elevación de ARP, sin encontrar asociación estadística.



Se realizó también la comparación del grupo de ARP normal versus elevada en relación a otras variables que se exponen en la siguiente tabla:

	ARP ELEVADA	N	Media	Desv. típ.
EDAD	NO	9	70,21	11,042
	SI	8	68,88	14,990
IMC	NO	9	28,517	4,6958
	SI	8	28,711	5,6012
Perim. Abd.	NO	9	102,68	14,035
	SI	8	104,25	19,092
Hb	NO	9	13,377	1,5908
	SI	8	14,163	1,2489
Glu	NO	9	104,59	30,772
	SI	8	107,00	31,030
Creatinina	NO	9	0,8651	0,2416
	SI	8	0,9775	0,2976
Filtrado gl.	NO	9	76,72	15,178
	SI	8	72,25	15,545
HDL	NO	9	50,17	14,107
	SI	8	57,63	16,767
LDL	NO	9	108,19	33,787
	SI	8	112,75	22,852
TG	NO	9	118,36	52,043
	SI	8	97,75	53,814



Se procedió a comparar las medias muestrales de ambos grupos. En ninguno de los parámetros se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se encontró tendencia a la asociación de ARP elevada y niveles bajos de hemoglobina aunque sin significación estadística, tal como se describe en la siguiente tabla:

	Significación estadística	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
EDAD	0,812	-11,265	13,937
IMC	0,927	-4,9117	4,5234
PERIM. ABD	0,826	-17,621	14,476
Hemoglobina	0,130	-1,8517	0,2800
Glucosa	0,838	-28,642	23,820
Creatinina	0,330	-,36298	0,1382
Filtrado gl.	0,457	-8,663	17,607
HDL	0,257	-21,581	6,664
LDL	0,617	-24,247	15,124
TG	0,328	-24,856	66,067

Se procedió a realizar un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria, relacionando el grupo de ARP elevada con las variables que habían mostrado algún tipo de tendencia a estar asociadas o que según la bibliografía podrían estar asociadas, con los siguientes resultados:

		Significación estadística.	OR	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Variable	Edad	0,380	0,962	0,883	1,049
	SEXO	0,240	4,081	0,392	42,531
	HTA	0,210	5,779	0,373	89,493
	SAOS	0,583	1,830	0,211	15,843
	EPOC	0,397	4,285	0,148	123,961
	EXFUMADOR	0,095	4,250	0,779	23,185
	EJERCICIO	0,234	5,693	0,325	99,811

Se encontró asociación que alcanza prácticamente la significación estadística con el hábito tabáquico previo, que aumentaría la probabilidad de ARP elevada. La tendencia a la asociación con la HTA no fue estadísticamente significativa.

### 6.3.7. CORTISOL

El valor medio de cortisol en la muestra fue de 16,03 mcg/ml con un rango de 7,2-33,63 mcg/ml y una desviación típica de 4,98 mcg/ml

MEDIA, DESVIACION TIPICA Y RANGO					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Cortisol	98	7,20	33,63	16,0315	4,98491

Los niveles de referencia utilizados en el estudio fueron los proporcionados por el fabricante, y similares a los utilizados en la literatura publicada con anterioridad.

Tan solo 2 pacientes tuvieron cortisol elevado, por lo que no se procedió a comparar el estadísticamente ambos grupos. Uno de ellos tenía como resultado 26,15 y otro 33,63 mcg/dl, es decir, que solo un paciente tenía una elevación significativa del cortisol basal en plasma, que habría que confirmar con cortisol en orina de 24 horas o pruebas de supresión.

Sin embargo, 9 pacientes tuvieron el cortisol bajo. Se analizó cuántos de estos pacientes tomaban fármacos que pudieran disminuir el cortisol, pero no hay constancia de que ningún paciente tomara ketokonazol, mitotano o metirapona.

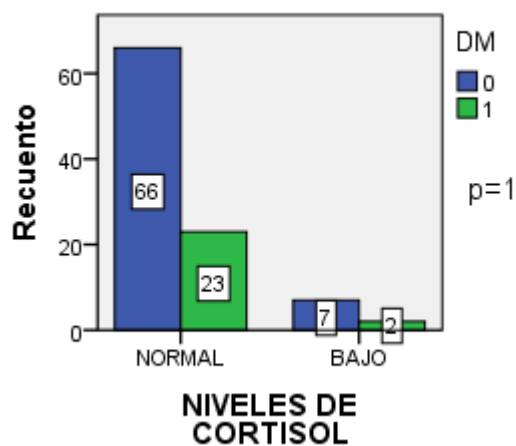
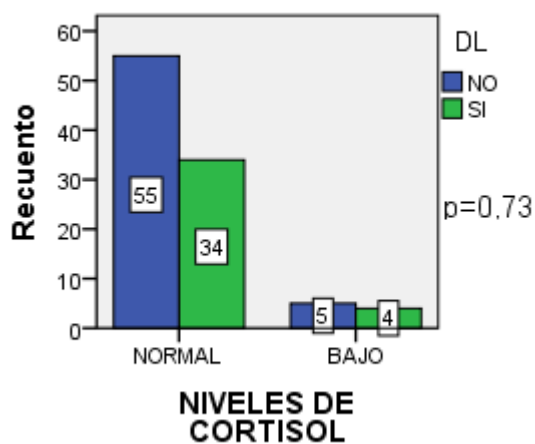
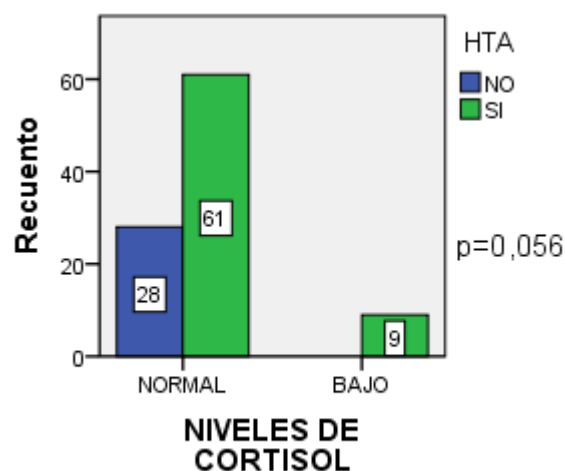
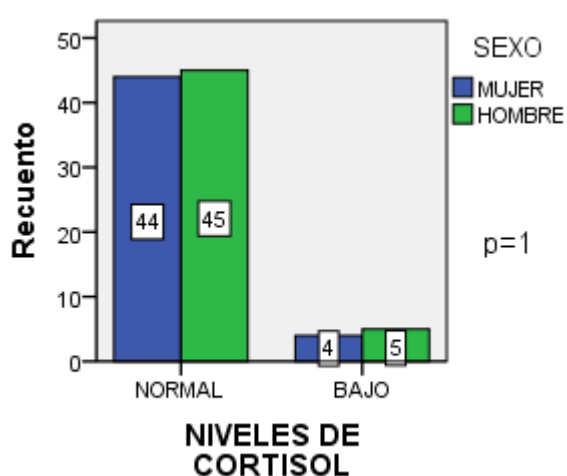
Cinco de los pacientes tenían niveles próximos a la normalidad, aunque había 4 pacientes entre 7,20 y 8,38 mcg/ml. La media fue 8,94 mcg/ml (rango 7,20-9,98 mcg/ml).

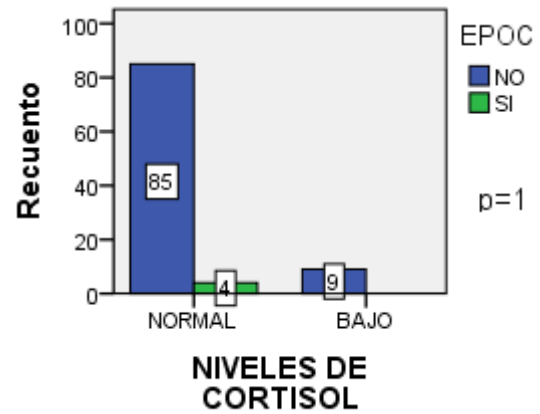
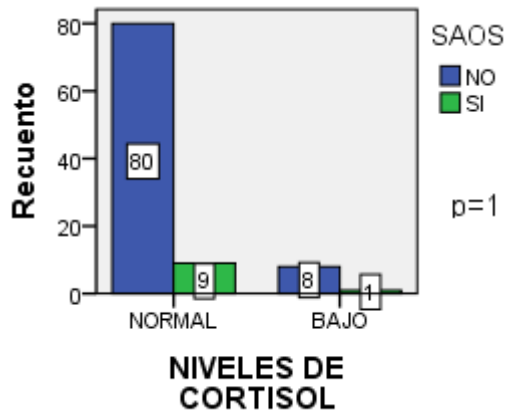
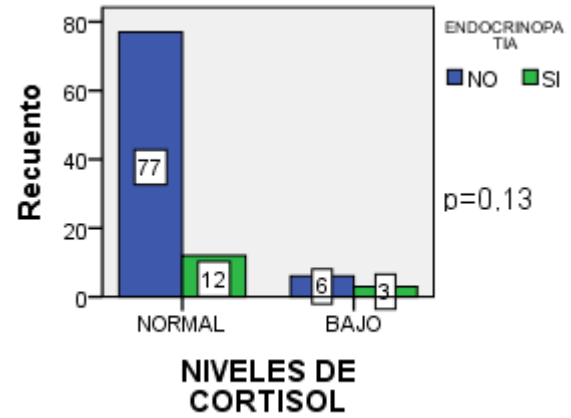
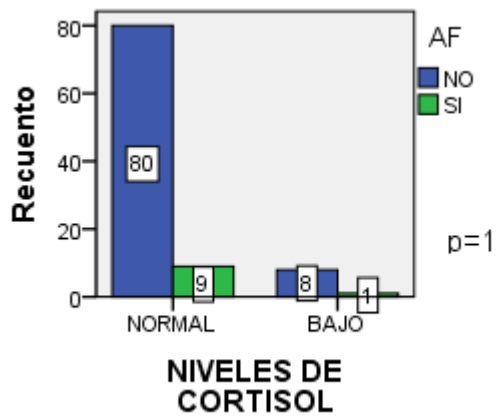
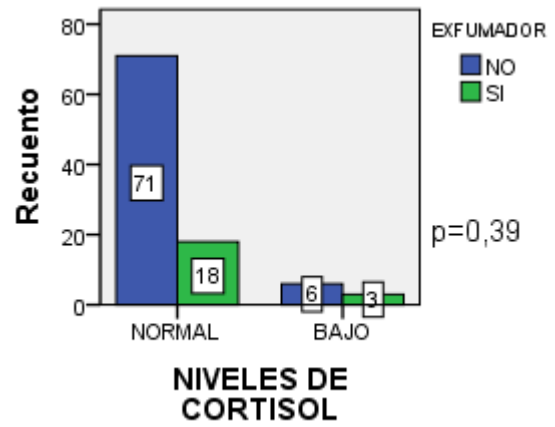
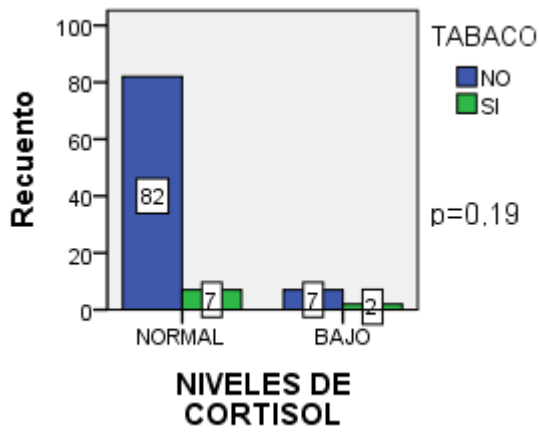
Se procedió a comparar las características de los grupos con cortisol normal y disminuido, para valorar sus características que se enumeran en la siguiente tabla:

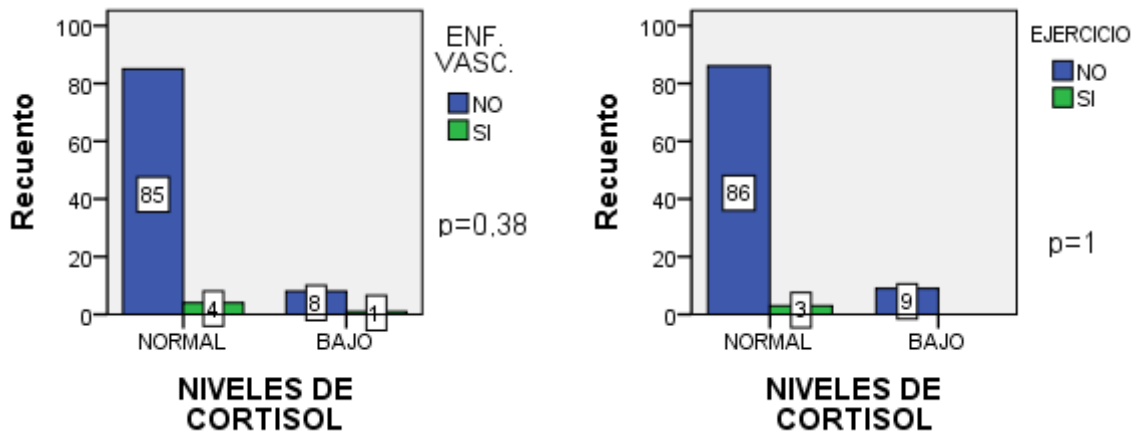
	<b>Cortisol normal</b>	<b>Cortisol bajo</b>
Sexo	49,4%M/50,6%H	44,4%M/55,6%H
HTA	68,5%	100%
Dislipemia	38,2%	44,4%
Diabetes	25,8%	22,2%
H. tabáq	7,9%	22,2%
Exfumador	20,2%	33,3%
Antec. fam.	10,1%	11,1%
Enf. endoc.	13,5%	33,3%
SAOS	10,1%	11,1%
EPOC	4,5%	0%
Enf. vasc.	4,5%	11,1%
Ejercicio	3,4%	0%



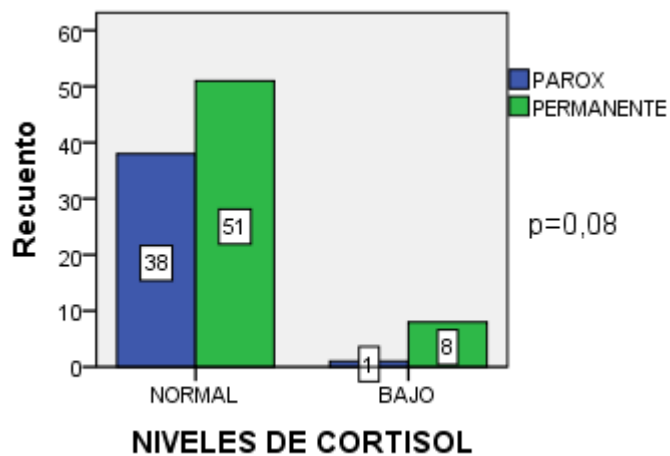
Se compararon los pacientes con cortisol bajo y normal con un análisis bivariado sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Una leve asociación sin significación estadística se encontró con HTA ( $p=0,056$ ), el consumo de alcohol moderado ( $p=0,116$ ) y la existencia previa de otras endocrinopatías ( $p=0,138$ ).







Se estudió la distribución en ambos grupos de FA paroxística versus permanente, no encontrando diferencias estadísticamente significativas aunque sí tendencia a la asociación ( $p=0,082$ ).



Se realizó también la comparación del grupo de cortisol normal versus bajo en relación a otras variables que se exponen en la siguiente tabla:

	Cortisol bajo	N	Media	Desviación típ.
EDAD	NO	89	70,52	11,422
	SI	9	66,00	9,937
IMC	NO	89	28,3451	4,76349
	SI	9	30,3911	4,35092
Perim. Abd.	NO	89	102,35	14,814
	SI	9	107,33	8,559
Hb	NO	89	13,422	1,6141
	SI	9	13,622	1,1777
Glu	NO	89	104,88	31,942
	SI	9	103,89	12,594
Creatinina	NO	89	0,8693	0,24868
	SI	9	0,9233	0,23590
Filtrado gl.	NO	89	76,07	15,026
	SI	9	79,22	17,283
HDL	NO	89	51,00	14,920
	SI	9	48,56	7,502
LDL	NO	89	108,43	34,272
	SI	9	109,89	15,909
TG	NO	89	117,34	54,582
	SI	9	110,11	15,178

Se procedió a comparar las medias muestrales de ambos grupos, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos con cortisol normal y bajo, tan solo ligera asociación muy leve, no estadística con el IMC, perímetro abdominal y la edad.

	Significación esta-	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
EDAD	0,228	-3,314	12,348
IMC	0,212	-5,46578	1,37367
PERIM. ABD	0,149	-11,995	2,025
Hemoglobina	0,650	-1,1393	0,7398
Glucosa	0,856	-10,229	12,204
Creatinina	0,530	-,23908	,13107
Filtrado gl.	0,610	-16,617	10,308
HDL	0,421	-3,846	8,735
LDL	0,823	-15,028	12,104
TG	0,353	-8,349	22,800

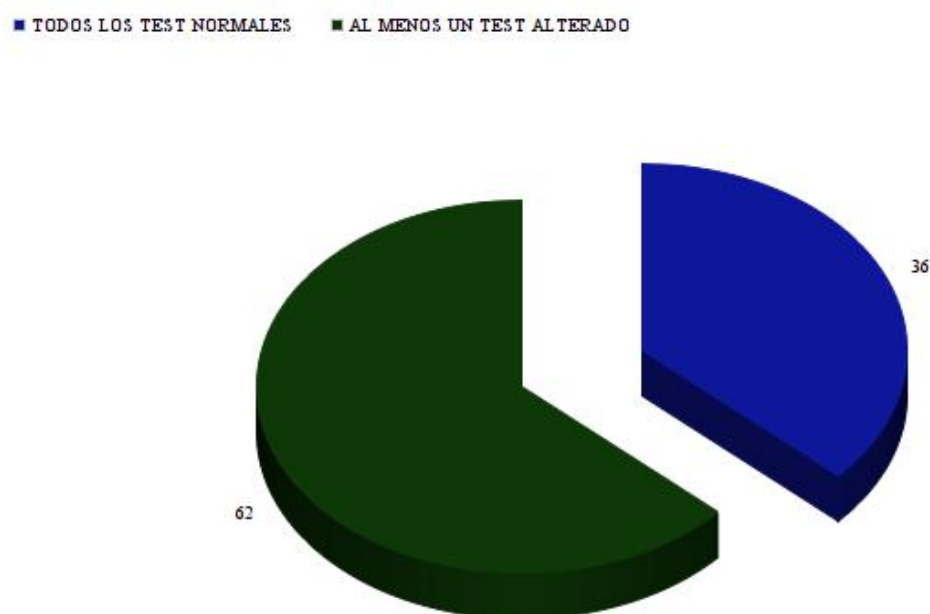
Se procedió a realizar un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria, relacionando el grupo de cortisol bajo con las variables que habían mostrado algún tipo de tendencia a estar asociadas con los siguientes resultados:

	Signif. estadística.	OR	I.C. 95%		
			Inferior	Superior	
Variable	IMC	0,981	1,003	0,766	1,314
	Perim. abd.	0,732	1,018	0,920	1,125
	HTA	0,998	0,000	0,000	0,000
	Tabaco	0,269	0,275	0,028	2,715
	Cons. alcohol	0,238	0,146	0,006	3,566
	AP endocrinop.	0,060	0,192	0,035	1,070

No se encontraron diferencias significativas con ninguna de las variables, es decir, que ambos grupos era muy homogéneos en cuanto a las variables estudiadas en este estudio.

### 6.3.8.. RELACION ENTRE ALTERACION DE LOS TEST DE SCREENING Y CALIDAD DE VIDA.

Se analizó cuantos pacientes tenían al menos un test de screening alterado, encontrando 62 pacientes, es decir, un 63,27 %.



A continuación se relacionó la existencia de test de screening positivo y la calidad de vida medida mediante el test de AF-QoL, a través de un estudio bivariado, sin encontrar diferencias significativas.

	Significación estadística	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
AF-Quol	0,497	-6,545	13,357

## 7. DISCUSION.

### 7.1. SINDROME METABOLICO

Se encontraron solo dos casos de SM, muy por debajo de los datos que ofrecen los estudios de prevalencia, aunque estos son dispares según se atengan a las diferentes definiciones de síndrome metabólico. Esta escasa frecuencia puede deberse a que la población era seleccionada entre aquellos que no padecían ningún tipo de cardiopatía, ni estructural ni enfermedad coronaria, así como sin alteraciones severas del filtrado glomerular, enfermedades todas ellas muy prevalentes en el SM.

### 7.2. TIROTROPINA (TSH).

El hallazgo de un caso de hipertiroidismo entra dentro de la prevalencia esperada para la muestra, de acuerdo con la prevalencia publicada en artículos previos, que rondan el 1% de la población general [101].

Aunque la prevalencia del hipotiroidismo en la población es del 4,6 % [101] aproximadamente, en nuestra muestra el hipotiroidismo es mucho más prevalente, ya que si sumamos los 13 casos de hipotiroidismo ya conocido con el diagnosticado en el estudio alcanza un 14,28%. Este incremento tan importante de la prevalencia puede ir aparejado con la edad poblacional o con otras variables que no han sido el objetivo de este es-

tudio, aunque llama la atención aún más si tenemos en cuenta que son pacientes que nunca han recibido amiodarona.

Diferentes estudios previos arrojan resultados contradictorios en cuanto a la asociación de FA e hipotiroidismo. La mayoría coinciden en que el hipotiroidismo constituiría un factor protector contra la aparición de FA tras ajustar por edad [104] sin embargo, hay estudios que muestran asociación estadística entre el hipotiroidismo subclínico y la aparición de FA [118-120]. Se han demostrado retraso de la relajación miocárdica y deterioro del llenado ventricular en el hipotiroidismo subclínico. La función diastólica anormal aumenta las presiones de llenado en AI, pudiendo inducir FA. Aunque no es el caso de los pacientes del estudio, el hipotiroidismo se asocia con coronariopatía y, por ende, con incremento de la aparición de FA [121].

### **7.3. PROLACTINA**

La prevalencia de prolactina elevada en la muestra fue significativamente alta comparada con la publicada en estudios previos para la población general asintomática. No había pacientes embarazadas en el estudio (solo había dos mujeres en edad fértil), la extracción se hizo en ayunas, de forma programada.

Aunque parte de la muestra que tomaba fármacos que aumentan la prolactina, estos tuvieron una distribución similar en pacientes con y sin elevación de la prolactina.

Se analizaron de forma independiente los pacientes con prolactina elevada (con y sin fármacos) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, ni en su proporción ni en la expresión de las diferentes variables, es decir, eran grupos bastante homogéneos y el hecho de tomar fármacos no se asociaba a mayores niveles de prolactina.



El rango normal proporcionado por el Laboratorio para hombre y mujer son similares a los utilizados por los laboratorios de las publicaciones previas [122].

Aunque un posible causa de hiperprolactinemia en nuestra población hubiese sido la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, en la mayoría de los casos éste estaba adecuadamente tratado. El hipotiroidismo se relaciona con aumento de la prolactina sobre todo con niveles por encima de 10 de TSH [122]. Esto es debido a que la TRH (aumentada en el hipotiroidismo) estimula la secreción de prolactina [123].

Al comparar los grupos con prolactina normal y elevada, resultaron bastante homogéneos, sin encontrar asociación significativa con ninguna variable, aunque sí una cierta tendencia a la asociación con empeoramiento del filtrado glomerular, sexo masculino y DM.

El incremento de la prolactina con el fallo renal, al igual que el hepático, está ampliamente documentado en la literatura, con un incremento de las cifras hasta un 30% [124]. En nuestro estudio, los pacientes tienen una función renal normal o ligeramente alterada, lo que podría contribuir a que no haya asociación estadística significativa y solo recojamos una tendencia a la asociación.

La asociación entre peor filtrado glomerular y DM podría explicar la tendencia a la asociación entre la prolactina elevada y la DM que encontramos en nuestro estudio, también sin significación estadística.

En cuanto a la prevalencia por sexos, los resultados del estudio son concordantes con la literatura previa que afirma que la prevalencia por sexos es mayor en hombres que en mujeres [123]. La edad media de los pacientes es muy avanzada, lo que podría contribuir a que la asociación no resulte estadísticamente significativa, ya que las diferencias son menos acusadas con el incremento de la edad.



No nos fue posible valorar objetivamente otras causas que aumentan la prolactina, como el estrés, ejercicio intenso, el ayuno inadecuado, relaciones sexuales en las horas previas a la extracción, etc

La elevación de la prolactina fue moderada, salvo algunos casos que fueron más elevados, con cifras incluso alrededor de 80 ng/ml. Estas cifras constituyen un aumento significativo que debe ser estudiado con detenimiento. Se ha estimado en la literatura previa un punto de corte de 100 ng/ml para discernir entre los incrementos por causas sistémicas o fisiológicas de los incrementos que sugieren la existencia de un prolactinoma, por lo que fueron derivados al Servicio de Endocrinología para completar el estudio y tratamiento si procede.

#### **7.4. PARATHORMONA.**

Los resultados del test de PTH son anormalmente elevados, con 40 casos de PTH elevada y con unos valores medios (media muestral de 71,27 pg/ml) que sitúan por encima del rango de referencia utilizado en el Servicio de Laboratorio. Dicho rango de referencia coincide con los utilizados en publicaciones previas (15-65 pg/ml) [135]. El percentil 80 se sitúa 20 puntos por encima del límite superior de la normalidad, alcanzando cifras de hasta 391pg/dl.

La prevalencia de PTH elevada en la muestra es extremadamente elevada (40,8%) frente al 0,78% (prevalencia del hiperparatiroidismo primario en la población general).

Este incremento es aún más llamativo si se tiene en cuenta que en la muestra no había pacientes con disminución muy significativa del filtrado glomerular con una media del filtrado 76,71 ml/min/m<sup>2</sup>. Tan solo 14 pacientes tenían una creatinina por encima de 1,20.

Tan solo 10 pacientes toman fármacos que puedan elevar la PTH, por lo que el 75% de la muestra no toma ningún fármaco que eleve la PTH.

Queda, pues, un importante número de pacientes con PTH elevada y sin causa evidente.

El grupo de PTH elevada se asoció, al igual que en la literatura previa a una edad más elevada, aunque sin significación estadística. Esto podría contribuir a elevar la prevalencia muestral de PTH elevada.

Aunque de forma no significativa ( $p=0,13$ ) encontramos una relación entre PTH elevada y obesidad.

Finalmente, independientemente de la distribución de las variables en los diferentes grupos, la alta prevalencia de elevación de PTH de forma significativa nos genera la necesidad de completar el estudio clínico de los pacientes, por los que se solicitan niveles de calcio, fósforo y vitamina D a aquellos pacientes con PTH elevada, aunque esos datos quedan ya fuera de la valoración de este estudio.

### **7.5. METANEFRIAS EN ORINA.**

Los resultados de las metanefrinas en orina son compatibles con los que existen en la población general. Dada la escasa frecuencia de feocromocitoma en la población general (inferior al 1%) no se encontraron datos que sugieran la existencia de feocromocitoma, ya que la suma total de las metanefrinas en orina no sobrepasó en ningún caso 1,3 mg/24h, medida recogida en la literatura como patológica.

Las alteraciones en el test de screening detectadas se atribuyeron a los fármacos o estrés. Uno de los pacientes presentaba antecedentes de cáncer de colon con metástasis suprarrenales.

## 7.6. ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA.

La ARP se midió como la actividad enzimática, incubando el plasma en presencia de inhibidores de las enzimas que degradan a la angiotensina I.

La ARP se encontró elevada por encima del rango de referencia en 8 pacientes (8,1%). De ellos, 5 tomaban fármacos que podían incrementar la actividad de renina plasmática en mayor o menor medida, aunque tras comparar los grupos con o sin ARP elevada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En la literatura previa, se describe un incremento de hasta 205% en la ARP tras el inicio de tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina (concretamente con irbesartán) pero con el paso de las semanas (6 semanas) este incremento se suaviza, con una media del 40% de incremento con respecto al rango basal de cada paciente al inicio del estudio [136]

En nuestra muestra, 3 pacientes superaron el 205% del rango superior de normalidad de la ARP, todos ellos eran hipertensos que tomaban antagonistas de los receptores de angiotensina II de forma mantenida durante más de 6 semanas. Estos 3 pacientes tuvieron entre 274% y 1045% del rango superior de normalidad de la ARP utilizada por el Servicio de Laboratorio. Está recogida en la literatura la asociación entre el incremento de ARP y la toma de antagonistas del calcio dihidropiridínicos, pero ninguno de los 3 pacientes los tomaba [137]. Los pacientes 3 pacientes tomaban diuréticos, aunque se estima que diuréticos potentes como la furosemida pueden incrementar a lo sumo entre 2 y 4 veces el nivel de ARP por depleción de volumen. Aunque los pacientes asociaran diferentes fármacos, el paciente con la ARP más elevada, no estaría justificado el incremento por la toma de tratamiento, y en los otros dos casos, sería dudoso por lo

que se derivaron al Servicio de Endocrinología para completar el estudio.

Los niveles de referencia del Servicio de Laboratorio son similares a los usados en la literatura [138].

Con respecto a la comparación entre las diferentes variables clínicas y analíticas, los grupos eran bastante homogéneos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Se encontraron datos similares a los proporcionados por la literatura previa en cuanto a la HTA, aunque en nuestra muestra se encontrara solo tendencia sin significación estadística. Se encontró tendencia al hábito tabáquico previo, también sin significación estadística ( $p=0,09$ ).

Sus niveles de potasio no fueron reducidos en ningún caso, lo que podría orientar a un origen vasculorrenal del incremento de ARP [137].

### **7.7. CORTISOL.**

La prevalencia de cortisol elevado fue de dos casos, uno de ellos muy próximo a los valores normales, que podría estar en relación al stress que conlleva la extracción (en este caso con recogida de orina, perteneciendo a un estudio especial, etc). No obstante, encontramos un caso de cortisol significativamente elevada que habrá que estudiar mediante otras técnicas de confirmación (cortisol urinario en 24 horas o pruebas de supresión). De confirmarse, la frecuencia sería más elevada que en la población general (2-4 casos/millón).

En el caso del cortisol reducido, el número de pacientes en total es alto, aunque solo 4 pacientes tiene una reducción por debajo de 8,5 ng/ml.

Entre los grupos con cortisol reducido y normal no se encontraron diferencias significativas por lo que se puede concluir que son poblaciones bastante homogéneas en cuanto a las variables valoradas en este estudio.

#### **7.8. ASOCIACION ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES Y LA APARICIÓN DE FA PERMANENTE O PAROXISTICA.**

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la asociación del tipo de FA y la prolactina o ARP. Se encontró una tendencia estadísticamente no significativa con la PTH elevada, así como con el cortisol bajo y la FA permanente, lo que podría deberse al tamaño muestral.

#### **7.9. ASOCIACION DE LA COEXISTENCIA DE TEST SCREENING ALTERADOS Y CALIDAD DE VIDA.**

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la asociación de test de screening alterados y calidad de vida, por lo que la presencia de dichas alteraciones no causa alteraciones en la percepción de ésta.

## 8. CONCLUSIONES

1) En nuestra muestra de pacientes con FA sin causa evidente, existe una alta prevalencia de hipotiroidismo por lo que es necesario diseñar un estudio para valorar adecuadamente la asociación entre hipotiroidismo adecuadamente tratado y la FA.

2) La prevalencia de test de screening positivos (TSH, PTH, Prolactina, cortisol en plasma, actividad de renina plasmática, metanefrinas en orina de 24h) es muy alta.

3) La prolactina elevada tiene una prevalencia en los pacientes con FA por encima de la media poblacional publicada. En el estudio hay casi un 50% de pacientes con hiperprolactinemia que toman fármacos asociados al incremento de secreción de prolactina, y aunque el estudio no muestra diferencias significativas en cuanto al uso de fármacos, sería necesario verificar cuantas de estas hiperprolactinemias son secundarias a fármacos.

4) La PTH elevada tiene una prevalencia muy alta en la población con FA y, dados los efectos directos de la PTH sobre la función cardíaca podría tener un papel significativo en la génesis o ser un adyuvante en la aparición de la FA. No obstante, para confirmar los efectos mediados por alteraciones iónicas, habría que diseñar un nuevo estudio con este fin específico.

5) La realización de test de screening de metanefrinas en orina de 24h es de muy baja rentabilidad en la FA.

6) La ARP es un factor a tener en cuenta como productor independiente de cardiopatía, por lo que dada su elevación en la población estudiada e independientemente del origen del incremento de ARP, ésta puede asociarse a la aparición de FA. Sin embargo, una importante limitación de este estudio es no tener los niveles de aldosterona plasmáticos que son el factor que más influye sobre la ARP.



7) El cortisol en ayunas es una variable con escasa fiabilidad para valorar el eje corticoideo, en especial cuando éste está elevado, por lo que los casos de test con cortisol elevado deben ser confirmados mediante otras técnicas.

8) El cortisol está reducido en un número importante de pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos con o sin cortisol reducido en cuanto a las variables del estudio.

9) Los diferentes tipos de presentación de FA no se relacionan con el tipo de alteración en el test de screening.

9) La calidad de vida no se ve afectada en pacientes con alteraciones de los test de screening de endocrinopatías utilizados.

10) La población con FA muestra una edad media avanzada, con proporción similar de hombres y mujeres, en los que predomina la FA paroxística y que presenta con frecuencia factores de riesgo cardiovascular. La calidad de vida de los pacientes tiene una reducción moderada con la aparición de la FA.

11) La prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población es baja.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;129:
2. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study: the College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99: 3028-35.
3. 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.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25.
5. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
6. Gomez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–69.



7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythmmanagement and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
8. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *EurHeart J* 2006; 27: 949-53.
9. Masiá R, Sala J, Marrugat J, Pena A; Investigadores del Estudio REGICOR. Prevalence of atrial fibrillation in the province of Girona, Spain: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (10): 1240.
10. García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, et al. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (9): 943-52.
11. Vázquez E, Muñoz Bellido J, Lozano Cabezas C, et al. Análisis de la frecuencia de las arritmias cardíacas y de los trastornos de conducción desde una perspectiva asistencial. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 657-65
- 12 Hecht H, Katz LN, Pick A, Prinzmetal M, Rosenblueth A. The nature of auricular fibrillation and flutter: a symposium. *Circulation*.1953 Apr;7(4):591–613.
13. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-46.
14. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 655-6.



15. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-46
16. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083-92.
17. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2263-70.
18. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
19. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, SR., LLoyd-Jones DM, Vasani RS, Wang TJ, ET AL. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004 Jun 6;291(23):2851-5.
20. Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, Skytthe A, Haunsoe S, Svendsen JH, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:378–83.
21. Yang YQ, Lin XP, Li J, Chen YH. Identification and functional analysis of a KCNA5 mutation responsible for idiopathic atrial fibrillation. *Zhonghua yi xue za zhi.* 2010;90:1100–1104.
22. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003;299:251–254.
23. Yang Y, Xia M, Jin Q, Bendahhou S, Shi J, Chen Y, et al. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet* 2004 Nov;75(5):899-905.



24. Yang Y, Li J, Lin X, et al. Novel KCNA5 loss-of-function mutations responsible for atrial fibrillation *J Hum Genet* 2009;54:277–83.

25. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome: Relationships of Gene Mutation, Electrophysiology, and Clinical Backgrounds. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1169–1175.

26 . Bartos, D. C., Grandi, E. and Ripplinger, C. M. 2015. Ion Channels in the Heart. *Comprehensive Physiology*. 5:1423–1464.

27. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, Liu X, Veinot JP, Tang AS, Stewart AF, Tesson F, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Guiraudon GM, Ebihara L, Bai D. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 354: 2677-2688, 2006.

28. 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;271:840–844.

29. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.

30. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (22): 2023-31.

31. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003 May 27;107(20):2589-94.



32. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka T, Yamasaki H et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;10: 331-337.
33. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107 (23): 2920-5.
34. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 77 (1): 96-8.
35. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988; 61 (10): 714-7.
36. Hod H, Lew AS, Keltai M, et al. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation* 1987; 75 (1): 146-50.
37. Kyriakidis M, Barbetseas J, Antonopoulos A, et al. Early atrial arrhythmias in acute myocardial infarction. Role of the sinus node artery. *Chest* 1992; 101 (4): 944-7.
38. Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000; 140 (6): 878-85.
39. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 (6): 1279-85.
40. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104 (21): 2517-2.



41. Loomba RS, Chandrasekar S, Sanan P, et al. Association of atrial tachyarrhythmias with atrial septal defect, Ebstein's anomaly and Fontan patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9 (7): 887-93.
42. Berger F, Vogel M, Kramer A, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (1): 75-8.
43. Silversides C, Siu S, McLaughlin P, et al. Symptomatic atrial arrhythmias and transcatheter closure of atrial septal defects in adult patients. *Heart* 2004; 90: 1194-8.
44. Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, et al. Functional status after operation for Ebstein anomaly: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (6): 460-6.
45. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135 (12): 1061-73.
46. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (2): 178-88.
47. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med* 1998; 129 (4): 279-85.
48. Amar D, Zhang H, Shi W, et al. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;144(5):1249-53.
49. Amasyali B, Kose S, Aytemir K, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia with paroxysmal atrial fibrillation: clinical and electrophysiological features and



predictors of atrial fibrillation recurrence following elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13 (3): 195-201.

50. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task

force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (8): 1493-531.

51. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7 (10): 999-1007.

52. Xi Y, Cheng J. Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *J Thorac Dis.* 2015 Feb;7(2):193-8.

53. Ettinger PO, Wu CF, de la Cruz C Jr, et al. Arrhythmias and the “Holiday Heart”: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95 (5): 555-62.

54. 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 Mar 16;271(11):840-4.

55. Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq. Bras. Cardiol.* . 2013 Aug ; 101( 2 ): 183-189.

56. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, Peters TJ. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *Br Heart J.*1993;69(3):197-200.



57. Budzikowski AS, Daubert JP, Smith RH, Weiss HS. Holiday Heart Syndrome. *Emedicine*. [Cited in 2012 Sep 5]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/155050-overview>.

58. Mäki T, Toivonen L, Koskinen P, Näveri H, Härkönen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82(3):317-22.

59. Alonso A, López FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123 (25): 2946-53.

60. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Vitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998 Jun 13;316(7147):1784-5.35.

61. Mnot L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2009 Jan;11(1):11-7

62. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008 May;10(5):618-23.37.

63. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise. Demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:68–77.

64. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med* 2006 Nov 27;166(21):2322-8





65. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, SR., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004 Nov 24;292(20):2471-7.14.
66. Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, Kitta Y, Kawabata K, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 2007 Feb;71(2):252-5.
67. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
68. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
69. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in Manitoba Follow-Up Study (MFUS). *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
70. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, Albert CM. Risk of Death and Cardiovascular Events in Initially Healthy Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 2011; 305: 2080-7.
71. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray 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.
72. Steinberg JS. Atrial fibrillation: an emerging epidemic? *Heart* 2004; 90: 239-40.

73. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria.

74. Estudio Val-FAAP. Rev Esp Cardiol 2012; 65: 47-53Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. N Engl J Med 2003; 349: 1015-6.

75. 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.

76. Jover E, Roldán V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GH, Marín. Valor predictivo de la escala CHA 2DS2-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. Rev Esp Cardiol. 2012;65:627-33.

77.Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010; 31:2369-2429.

78. García FJ, Rodríguez JC. Taquimiocardiopatías. Cuadernos técnicos de estimulación cardíaca. 2005; 12: 19-26.

79.Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, Jouven X. Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2011; 123: 1587-93.

80. Luciano Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno.A, Galcerá-Tomás J, Alonso-Fernández N, Díaz-Pastor A, Escudero-García G, Jaulent-Huertas L, Vicente-Gilbert M. Pronóstico a corto y largo plazo de la fibrilación auricular previa y de novo en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol.2015;68:31-8.



81. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Álvarez-García N, Mosquera VX, Casas S, et al. Effect of atrial fibrillation on outcome in patients with known or suspected coronary artery disease referred for exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2010; 105 (9): 1207-11.
82. Peinado R, Arribas R, Ormaetxe JM, Badía X. Diferencias en la calidad de vida según el tipo de fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1402-9.
83. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007; 132: 1259-64.
84. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:112-20.
85. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
86. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107: 1614-9.
87. Barsky AJ, Cleary PD, Barnett MC, et al. The accuracy of symptom reporting by patients complaining of palpitations. *Am J Med* 1994; 97: 214-21.
88. Range FT, Schafers M, Acil T, et al. Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 2223-30.



89. Crawford MH, DiMarco JP, et al. *Cardiología*.2002. Volumen I, Sección 4, 10.4

90. Montes-Santiago J, Rodil V, Formiga F, Cepeda JM, Urrutia A. Features and costs of patients admitted for cardiac arrhythmias in Spain. *Rev Clin Esp* 2013; 213: 235-9.

91. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 403-11.

92. Sussman M, Menzin J, Lin I, Kwong WJ, Munsell M, Friedman M, et al. Impact of atrial fibrillation on stroke-related healthcare costs. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:

93. Mercaldi CJ, Siu K, Sander SD, Walker DR, Wu Y, Li Q, et al. Long-term costs of ischemic stroke and major bleeding events among medicare patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012: 645469.

94. Bruggenjurgan B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Muller-Nordhorn J, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health* 2007; 10: 137-43.

95. Ghatnekar O, Glader EL. The effect of atrial fibrillation on stroke-related inpatient costs in Sweden: a 3-year analysis of registry incidence data from 2001. *Value Health* 2008; 11: 862-8.

96. Mar J, Alvarez-Sabin J, Oliva J, Becerra V, Casado MA, Yebenes M, et al. The costs of stroke in Spain by aetiology: the CONOCES study protocol. *Neurologia* 2013; 28: 332-9.

97. Smith DH, Johnson ES, Blough DK, Thorp ML, Yang X, Petrik AF, et al. Predicting costs of care in heart failure patients. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 434.
98. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004; 5 Suppl 1: S5-19.
99. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2013.
100. Bonet Pla A, Gosalbes Soler V, Ridaio-López M, Navarro Pérez J, Navarro Cubells B, Peiro S. Dabigatran versus acenocumarol para la prevención del ictus en la fibrilación atrial: análisis de impacto presupuestario en un departamento sanitario. *Rev Esp Salud Pública* 2013; 87: 331-42.
101. Rhee S S, Pearce E. Sistema endocrino y corazón: una revisión. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(3):220-231.
102. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725-1735.
103. Cappola A, Fried LD, Arnold A, Danese M, Kuller LH, Burke GL, Tracy R, Ladenson PW. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 2006 Mar 1; 295(9): 1033–1041.
104. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Schjerner Olsen AM, Clausager Madsen J, Faber J, Riis Hansen P, Ole Dyg Pedersen, Hilmar Gislason G. Research The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;345:1-12.
105. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348:2646–55.



106. Polaina Ardila, DF; Navarrete Hurtado, S; Acuna Osorio, EM y Alvarez Rosero, RA. Miocardiopatía periparto. *Insuf. cardíaca*. 2009, vol.4, n.4.
107. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J*. 2004;25:1776–87.
108. Hiperaldosteronismo primario y secundario. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. Pseudohiperaldosteronismo. Otros trastornos por exceso de mineralocorticoides Mories Álvarez MT. *Medicine*. 2008;10(15):976-85.
109. Principios de Medicina Interna. Harrison 13ª ed. Interamericana-Mc Graw Hill. 1994. 2251-2277.
110. Sánchez Turcios RA. Feocromocitoma. *Rev Mex Cardiol* 2010; 21 (3): 124-137.
111. Parrilla Paricio P, Landa García JI. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2009; 876.
112. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2009, 94(9):3121–3131.
113. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular Consequences of Cortisol Excess. *Vascular Health and Risk Management*. 2005;1(4):291-299.
114. Borrás X, Barrios V, Escobar C, Pedreira M. Novedades en el síndrome metabólico, envejecimiento poblacional y visión del clínico de las nuevas guías en fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(Supl 1):101-110.



115. Zimmet P, Alberti KG, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371-6.

116. García-Seara J, González-Juanatey JR. Epidemiología de la fibrilación auricular y comorbilidades asociadas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;12(B):3-10.

117. Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Karen A. Donato, MS, RD; Robert H. Eckel, MD; Barry A. Franklin, PhD; David J. Gordon, MD, PhD, MPH; Ronald M. Krauss, MD; Peter J. Savage, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; John A. Spertus, MD; Fernando Costa, MD. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.

118. Park YJ, Yoon JW, Kim KI, Lee YJ, Kim KW, Choi SH, Lim S, Choi DJ, Park KH, Choh JH, Jang HC, Kim SY, Cho BY, Lim C. Subclinical hypothyroidism might increase the risk of transient atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg*. 2009;87:1846-1852.

119. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum TSH concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med*. 1994;331:1249-1252.

120. Gencer B, Collet TH, Virginia V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D, den Elzen WP, Balmer P, Luben RN, Iacoviello M, Triggiani V, Cornuz J, Neuman AB, Khaw KT, Jukema JW, Westendorp RG, Vittinghoff E, Aujesky D, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: An individual participant data analysis from six prospective cohorts. *Circulation*. 2012 Aug 28;126(9):1040-9.



121. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, De Divitiis O, Lupoli G. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: Pulsed tissue doppler. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:4350-4355.

122. Daniel J. Pietrobelli, Rosa Artese, Juan E. Duhart, Debora Katz, Haydeé Benencia. Hiperprolactinemia en el hipotiroidismo subclínico. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 275-278.

123. Webster , et al. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331:904-909.

124. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:123-142.

125. Abdulkareem W et al. Estimation of serum calcium and parathyroid hormone (PTH) levels in diabetic patients in correlation with age and duration of disease. *Iraqi J. Comm. Med., Apr.* 2012 (2)

126. Schedl HP, Heath H 3rd, Wenger J. Serum calcitonin and parathyroid hormone in experimental diabetes: effects of insulin treatment. *Endocrinology.* 1978 Oct; 103 (4): 1368-73.

127. Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G, Mallon J, Avioli LV. Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Dec; 53(6):1154-9. 128. Paula FJ, Lanna CM, Shuhama T, Foss MC. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Sep;34(9):1139-45. 129. McNair P, Fogh-Andersen N, Madsbad S, Christensen MS. Decreased serum concentration of ionized calcium in insulin-independent human diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 1983 Jun; 13(3):267-70.





130. Schaerström R, Hamfelt A, Söderhjelm L. Parathyroid hormone and calcitonin in diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 1986; 91(1):99-104.

131. Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med.* 1993 May;10(4):341-4

132. Schwarz P, Sørensen HA, Momsen G, Friis T, Transbøl I, McNair P. Hypocalcemia and parathyroid hormone responsiveness in diabetes mellitus: a tri-sodium-citrate clamp study. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992 Mar; 126(3):260-3.

133. Martínez I, Saracho R, Moina I, Montenegro J, Llach F. Is there a lesser hyperparathyroidism in diabetic patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 Suppl 3:9-11.

134. Yamaguchi M. Effect of parathyroid hormone on the increase in serum glucose and insulin levels after a glucose load to thyroparathyroidectomized rats. *Endocrinol Jpn.* 1979 Jun; 26(3):353-8.

135. D. Cerdàa,, , P. Perisb, A. Monegalb, C. Albaladejoc, M.J. Martínez de Osabad, X. Surísa, N. Guañabensb. Aumento de los valores de PTH en la mujer con osteoporosis posmenopáusica. *Rev Clin Esp.*2011;211:338-43.

136.P Palatini, W Jung, E Shlyakhto, J Botha, C Bush and D L Keefe. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *Journal of Human Hypertension* (2010) 24, 93–103.

137. Botey A. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.*Endocrinol Nutr.* 2006;53(4):270-8.



138. Fierro MF, Lupi S, Ilera V, Damilano S, Glikman P, Fenili C. Medición de la concentración plasmática de renina inmunoreactiva por un método automatizado y su correlación con la actividad de renina plasmática. Rev. argent. endocrinol. metab. vol.50 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr./jul. 2013