

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Consecuencias a largo plazo de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia mitral degenerativa



Francesco Grigioni, MD, PhD,^a Giovanni Benfari, MD,^b Jean-Louis Vanoverschelde, MD,^c Christophe Tribouilloy, MD,^d Jean-Francois Avierinos, MD,^e Francesca Bursi, MD,^f Rakesh M. Suri, MD, D.PHIL,^g Federico Guerra, MD,^h Agnès Pasquet, MD,^c Dan Rusinaru, MD,^d Emanuela Marcelli, BSc,ⁱ Alexis Théron, MD,^e Andrea Barbieri, MD,^j Hector Michelena, MD,^b Siham Lazam, MD,^c Catherine Szymanski, MD,^d Vuyisile T. Nkomo, MD, MPH,^b Alessandro Capucci, MD,^h Prabin Thapa, BSc,^b Maurice Enriquez-Sarano, MD,^b por los investigadores del MIDA

RESUMEN

ANTECEDENTES Las guías científicas consideran que la fibrilación auricular (FA) que complica una insuficiencia mitral degenerativa (IMD) es una indicación discutida para el tratamiento quirúrgico.

OBJETIVOS En este estudio se analizaron las consecuencias pronósticas/terapéuticas de la FA en el momento del diagnóstico de una IMD y a largo plazo.

MÉTODOS Los pacientes fueron incluidos en el registro MIDA (*Mitral Regurgitation International Database*), que presenta la experiencia internacional, multicéntrica, consecutiva respecto a la IMD debida a eversión del velo (*flail leaflet*), diagnosticada mediante ecocardiografía.

RESULTADOS De un total de 2425 pacientes (edad 67 ± 13 años; 71% varones, 67% asintomáticos, fracción de eyección $64 \pm 10\%$), 1646 tenían en el momento del diagnóstico un ritmo sinusal (RS), 317 tenían una FA paroxística y 462 una FA persistente. Las características clínicas/instrumentales subyacentes empeoraron progresivamente, pasando del RS a la FA paroxística o persistente. Durante el seguimiento, la FA paroxística y la FA persistente se asociaron a una mayor mortalidad (la supervivencia a 10 años en los casos de RS y de FA paroxística y persistente fue del $74 \pm 1\%$, $59 \pm 3\%$ y $46 \pm 2\%$, respectivamente; $p < 0,0001$), que persistió 20 años después del diagnóstico y de manera independiente de todas las demás características iniciales (valores de $p < 0,0001$). La cirugía ($n = 1889$, reparación en el 88%) se asoció a una supervivencia mejor que la obtenida con el tratamiento médico, independientemente de todas las características iniciales y del ritmo cardiaco (*hazard ratio* ajustada: 0,26; intervalo de confianza del 95%: 0,23 a 0,30; $p < 0,0001$) pero los resultados obtenidos tras la cirugía continuaron viéndose afectados por la FA (la supervivencia a 10 años tras la cirugía en RS y en presencia de FA paroxística y persistente fue del $82 \pm 1\%$, $70 \pm 4\%$ y $57 \pm 3\%$, respectivamente; $p < 0,0001$).

CONCLUSIONES La FA es frecuente en el momento del diagnóstico de la IMD. Aunque la FA se asocia a la edad más avanzada y a una forma de presentación más grave de la IMD, muestra una asociación independiente con una mayor mortalidad a largo plazo tras el diagnóstico. Tras la cirugía se produce una mejora de la supervivencia en cada uno de los subgrupos de ritmo cardiaco, pero persiste un mayor riesgo en cada tipo de FA. Nuestro estudio indica que la detección de una FA, aunque sea paroxística, debe llevar a contemplar de forma temprana un posible tratamiento quirúrgico. (J Am Coll Cardiol 2019;73:264-74) © 2019 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.

Del ^aCardiovascular Department, University Campus Bio-Medico, Roma, Italia; ^bCardiovascular Division, Mayo Clinic, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota; ^cCardiovascular Division, University Catholic of Louvain, Lovaina, Bélgica; ^dDepartment of Cardiology, Amiens University Hospital, Amiens, Francia, y EA 7517 MP3CV Université de Picardie Jules Verne University Hospital, Amiens, Francia; ^eCardiovascular Division, Aix-Marseille Université, INSERM MMG U1251, Marsella, Francia;

La insuficiencia mitral degenerativa (IMD) es la valvulopatía moderada/grave de mayor prevalencia (1), y motiva con frecuencia hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas (2), pero a menudo no se trata (3) a pesar de que se hayan definido unos criterios específicos para ello en las guías clínicas (4, 5). En paralelo con la IMD, la fibrilación auricular (FA) tiene también una prevalencia elevada con el avance de la edad, se asocia a riesgos importantes y comporta una carga considerable para los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo (6-10). Aunque la mayor parte de los casos de FA son de tipo no valvular, la IMD puede causar una FA debido a que la sobrecarga de volumen inducida por la IMD conduce a un agrandamiento de la aurícula izquierda y, finalmente a una FA (11, 12).

Estos datos epidemiológicos y fisiopatológicos importantes requieren estrategias más eficaces destinadas a tratar y, posiblemente, prevenir las consecuencias de estas 2 enfermedades (3). En la actualidad, disponemos de tecnologías innovadoras, que van de la cirugía robótica a la reparación o reemplazo percutáneos, que pueden proporcionar posibilidades de tratamiento antes inimaginables, pero que hacen también que la evaluación del riesgo en la IMD sea más crucial aún (13). Sorprendentemente, las repercusiones pronósticas de la FA en la IMD se continúan discutiendo ampliamente, ya que con frecuencia se observa que son intrascendentes (14-17) pero en otros casos son importantes (11, 18, 19). Estas diferencias pueden deberse a que se trate de estudios con un tamaño muestral pequeño (14, 15, 18, 20) o de un solo centro (11, 14, 15, 18), con una etiología de la insuficiencia poco uniforme (14, 15, 19), o con la exclusión de los pacientes tratados médicamente (18, 19, 21). Las consecuencias inevitables de estas lagunas existentes en el conocimiento son que las guías estadounidenses y europeas sobre las valvulopatías consideran la FA una indicación de clase II (discutida) para la cirugía mitral, con un nivel de evidencia bajo, y recomiendan la realización de nuevos estudios más potentes (4, 5, 22, 23). Además, las guías relativas a la FA resaltan la existencia de diferencias entre la FA paroxística y la persistente (22, 24), y ello plantea otras incertidumbres respecto a los posibles re-

sultados o las diferencias en cuanto a las consecuencias terapéuticas en la IMD.

Para abordar estas lagunas existentes en el conocimiento, es necesaria una cohorte amplia reclutada en múltiples centros internacionales, con objeto de limitar los posibles sesgos de selección que caracterizan a los estudios de un solo centro o los sistemas de asistencia sanitaria nacionales. En consecuencia, aprovechamos el registro MIDA (*Mitral Regurgitation International Database*), que es el registro internacional más grande de pacientes con IMD grave pura diagnosticados de manera consecutiva mediante ecocardiografía en centros de Europa y Norteamérica. Nuestro objetivo fue definir la prevalencia, el contexto clínico y las consecuencias pronósticas de la FA paroxística y persistente en el momento del diagnóstico de la IMD y durante el seguimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Se presenta un apartado de Métodos detallado en el [apéndice online](#). En el texto que sigue se incluye una versión más concisa.

DISEÑO DEL ESTUDIO El MIDA es un registro internacional basado en la práctica clínica habitual y creado mediante la combinación de una serie de bases de datos electrónicas de diversos centros, elaboradas de forma prospectiva (20, 25-29). Todos los centros participantes en el registro son centros de reclutamiento. Los pacientes fueron examinados para su posible inclusión en el MIDA si tenían un diagnóstico de eversión del velo mitral (*flail leaflet*) mediante ecocardiografía en 1 de los centros participantes entre 1980 y 2005, según lo registrado en la base de datos de cada centro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN Los criterios de inclusión y exclusión del registro MIDA son los siguientes: 1) diagnóstico de IMD y eversión del velo (*flail leaflet*) en la ecocardiografía transtorácica de cualificación, realizada en alguno de los centros participantes; 2) evaluación clínica/instrumental detallada en la ecocardiografía de cualificación; 3) haberse descartado una insuficiencia in-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación auricular
MCV = muerte de causa cardiovascular
IMD = insuficiencia mitral degenerativa
RS = ritmo sinusal normal

[†]Division of Cardiology, San Paolo Hospital, Heart and Lung Department, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan, Milán, Italia; [‡]Cardiac Surgery Division, Cleveland Clinic and Cleveland Clinic Abu Dhabi, Cleveland, Ohio; [§]Cardiovascular Department, University Politecnica delle Marche, Ancona, Italia; [¶]Cardiovascular Department, University Hospital S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia; y ^{||}Division of Cardiology, Department of Diagnostics, Clinical and Public Health Medicine, Policlinico University Hospital of Modena, University of Modena and Reggio Emilia, Módena, Italia. Este trabajo fue financiado con una subvención no condicionada donada por la "Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna." El Dr. Grigioni ha recibido pagos como miembro del consejo asesor del Grupo Sorin; y ha recibido financiación mediante subvenciones de 4Tech. El Dr. Suri ha recibido financiación mediante subvenciones de Edwards Lifesciences, el Grupo Sorin y St Jude Medical; y ha recibido ayuda para viajes y alojamiento del Grupo Sorin. El Dr. Enriquez-Sarano ha formado parte de un consejo asesor de Valtech y ha recibido financiación de subvenciones de Abbott Vascular. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

TABLA 1 Población en estudio

	Población total de pacientes (N = 2425)	Ritmo sinusal (n = 1646)	Fibrilación auricular paroxística (n = 317)	Fibrilación auricular persistente (n = 462)	Valor de p
Edad, años	67 ± 13	65 ± 13	68 ± 13*	73 ± 11*	<0,0001
Hombres	1732 (71)	1200 (73)	223 (71)	309 (67)*	0,002
Área de superficie corporal, m ²	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,3	0,32
Asintomático	1625 (67)	1196 (73)	203 (64)*	226 (49)*	<0,001
Frecuencia cardíaca, latidos/min	76 ± 16	75 ± 15	72 ± 14*	84 ± 20*	<0,001
Antecedentes de enfermedad coronaria	256 (11)	175 (11)	26 (8)	55 (12)	0,16
Diabetes	176 (7)	103 (6)	28 (9)	45 (10)*	0,008
Hipertensión	973 (40)	644 (39)	145 (46)	184 (40)	0,29
Enfermedad renal crónica	81 (4)	51 (3)	13 (4)	17 (4)	0,60
Diámetro auricular izquierdo, mm	50 ± 9	48 ± 8	52 ± 9*	56 ± 10*	<0,001
Diámetro telediastólico ventricular izquierdo, mm	58 ± 7	58 ± 7	59 ± 7	59 ± 8*	0,029
Diámetro telesistólico ventricular izquierdo, mm	36 ± 7	35 ± 6	37 ± 7*	38 ± 8*	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	64 ± 10	65 ± 9	63 ± 10*	61 ± 12*	<0,001
Insuficiencia mitral grave	2275 (94)	1532 (94)	302 (96)	441 (96)	0,078
Presión sistólica ventricular derecha, mm Hg	44 ± 17	42 ± 16	45 ± 18*	48 ± 17*	<0,001
Inhibidores de la ECA/antagonistas de receptores de angiotensina	1018 (42)	640 (39)	140 (44)	238 (51)*	<0,001
Betabloqueantes	438 (18)	275 (17)	79 (25)*	84 (18)	0,004
Diuréticos	838 (35)	474 (29)	120 (38)*	244 (53)*	<0,001
Digoxina	571 (24)	237 (14)	97 (31)*	237 (51)*	<0,001

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * p < 0,05 frente a ritmo sinusal.
ECA = enzima de conversión de la angiotensina.

quémica/funcional; y 4) ausencia de trastornos concomitantes de enfermedad aórtica, estenosis mitral, endocarditis activa, enfermedades congénitas y cirugía valvular previa. Para los fines específicos de este estudio, el ritmo cardíaco debía haberse determinado mediante un electrocardiograma y se excluyó a los pacientes con un ritmo de marcapasos o un ritmo distinto del sinusal o de FA. Con objeto de obtener la definición más reproducible, la FA se definió en función de patrones temporales (24).

ECOCARDIOGRAFÍA Dado que el registro MIDA se centra en la práctica clínica habitual, se analizaron los datos ecográficos obtenidos en el momento de la ecocardiografía realizada sin que hubiera una modificación posterior ni una revisión centralizada (véase el [apéndice online](#)).

EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO Las características clínicas iniciales de los pacientes descritas en el MIDA son las obtenidas por el médico de cada paciente en el momento de la ecocardiografía, y se presentaron sin ninguna modificación.

El tratamiento posterior de los pacientes tras la ecocardiografía inicial (incluida la decisión de indicar un tratamiento quirúrgico y cuándo hacerlo) lo determinó de manera independiente el médico de cada paciente. Los eventos de seguimiento registrados en el MIDA son los relacionados específicamente con la evolución natural de la IMD (4, 5). Dichos eventos se identificaron mediante el examen de las anotaciones en la historia clínica y/o mediante llamadas telefónicas a los médicos, los pacientes y

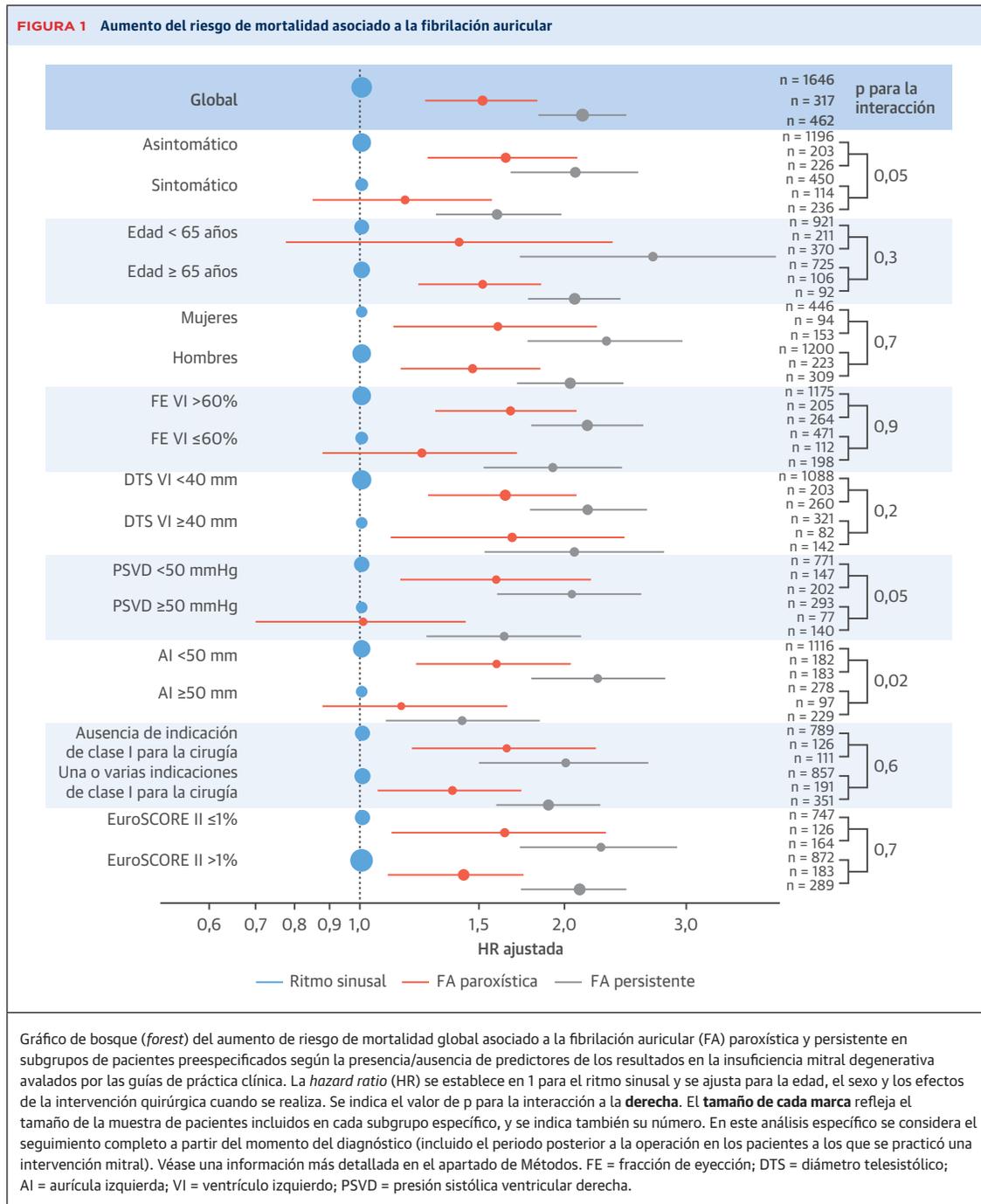
(en caso necesario) al familiar más próximo, realizadas por investigadores que no conocían los análisis posteriores a realizar.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la publicación anónima de los datos clínicos con fines de investigación científica; el estudio fue autorizado por los comités de ética de investigación locales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS Las variables continuas se expresan en forma de media ± 1 DE, y/o en forma de mediana (centiles 25 y 75). Los datos de variables discretas se presentan en forma de número (porcentaje).

La variable de valoración principal fue la mortalidad total, mientras que la variable de valoración secundaria fue la mortalidad de causa cardiovascular (MCV). Las variables de valoración se analizaron de las siguientes formas: 1) globalmente (es decir, teniendo en cuenta la totalidad del periodo de seguimiento, a partir del diagnóstico e incluyendo la fase posterior a la cirugía si se realizaba una intervención mitral); 2) en el seguimiento médico (no quirúrgico) (es decir, empezando la observación en el momento del diagnóstico y con censura del seguimiento para el análisis estadístico en el momento de la intervención quirúrgica si se realizaba); y 3) durante el seguimiento posterior a la intervención quirúrgica (es decir, iniciando la observación en el momento de la operación e incluyendo la fase posoperatoria inmediata).

Las tasas de eventos se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Se realizaron análisis de supervivencia en

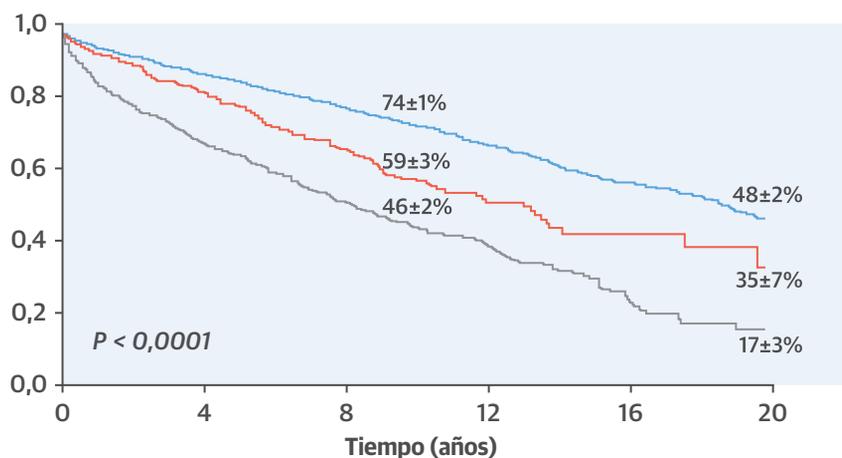


puntos temporales de referencia para tener en cuenta la repercusión que tenía el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la cirugía en los resultados. Se agrupó a los pacientes en función de que hubieran sido tratados quirúrgicamente antes del punto de referencia temporal (que se estableció en 3, 6, y 12 meses a partir del diagnóstico) o hubieran recibido tratamiento médico hasta el punto de referencia (seguido de un tratamiento quirúrgico siempre que se considerara indicado). Se excluyó a los

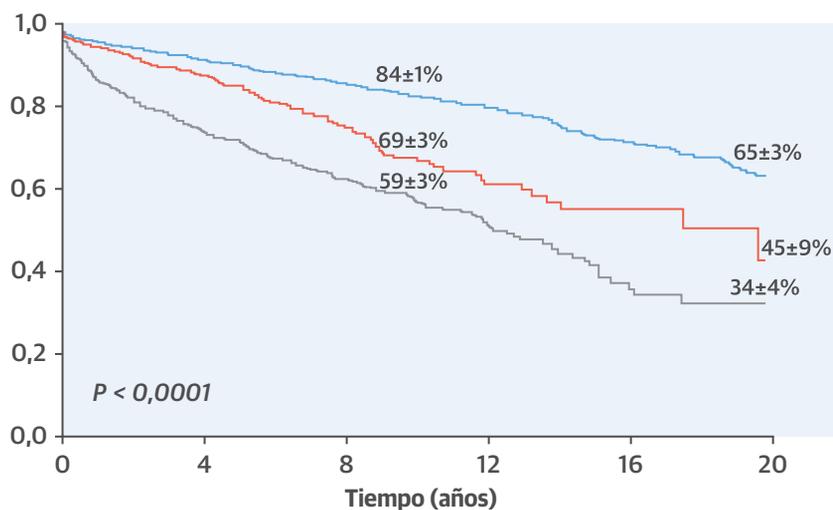
pacientes fallecidos o censurados para el análisis antes del punto de referencia temporal (30).

Se cuantificó la tasa de mortalidad instantánea a lo largo de todo el seguimiento con el método de funciones de riesgo instantáneo (*hazard*) (31).

Se utilizó un análisis de riesgos instantáneos proporcionales para determinar los factores predictivos de eventos; las variables que alcanzaron un valor de $p < 0,10$ se introdujeron en un modelo multivariante. Con objeto de valorar

ILUSTRACIÓN CENTRAL Consecuencias pronósticas a largo plazo de la fibrilación auricular que complica una insuficiencia mitral degenerativa**A** Supervivencia global (%)

Ritmo sinusal	1646
FA paroxística	317
FA persistente	462

B Supervivencia sin enfermedad cardiovascular (%)

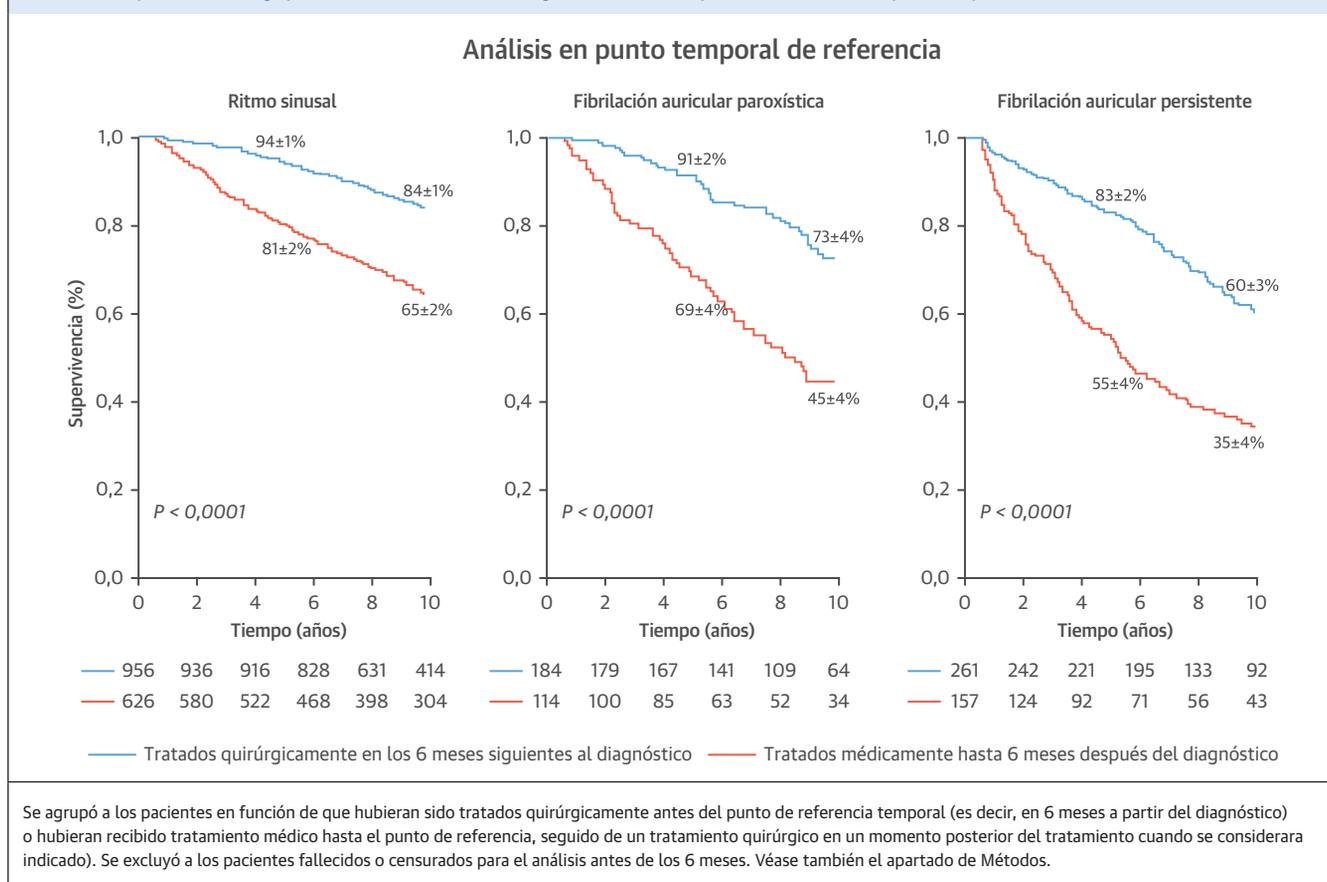
Ritmo sinusal	1646
FA paroxística	317
FA persistente	462

— Ritmo sinusal — FA paroxística — FA persistente

Grigioni, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(3):264-74.

Estimación a largo plazo de la supervivencia global (A) y la supervivencia sin enfermedad cardiovascular (CV) (B), según el ritmo cardíaco en el momento del diagnóstico de la insuficiencia mitral degenerativa. En este análisis específico de Kaplan-Meier se considera el seguimiento completo a partir del momento del diagnóstico (incluido el periodo posterior a la operación en los pacientes a los que se practicó una intervención mitral). FA = fibrilación auricular.

FIGURA 2 Supervivencia a largo plazo en la insuficiencia mitral degenerativa con el empleo de un análisis en un punto temporal de referencia



la influencia de la cirugía y la FA en los resultados clínicos durante el seguimiento, realizamos análisis de riesgos instantáneos proporcionales dependientes del tiempo.

Dado que la cirugía es un evento de riesgo competitivo al analizar la supervivencia bajo tratamiento médico (como lo es la muerte no cardiovascular al analizar la MCV), realizamos también un análisis de riesgos competitivos (32). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Aunque el registro MIDA no incluye una auditoría local, los datos recogidos en cada centro son objeto de un control de calidad antes de agregarlos a la base de datos.

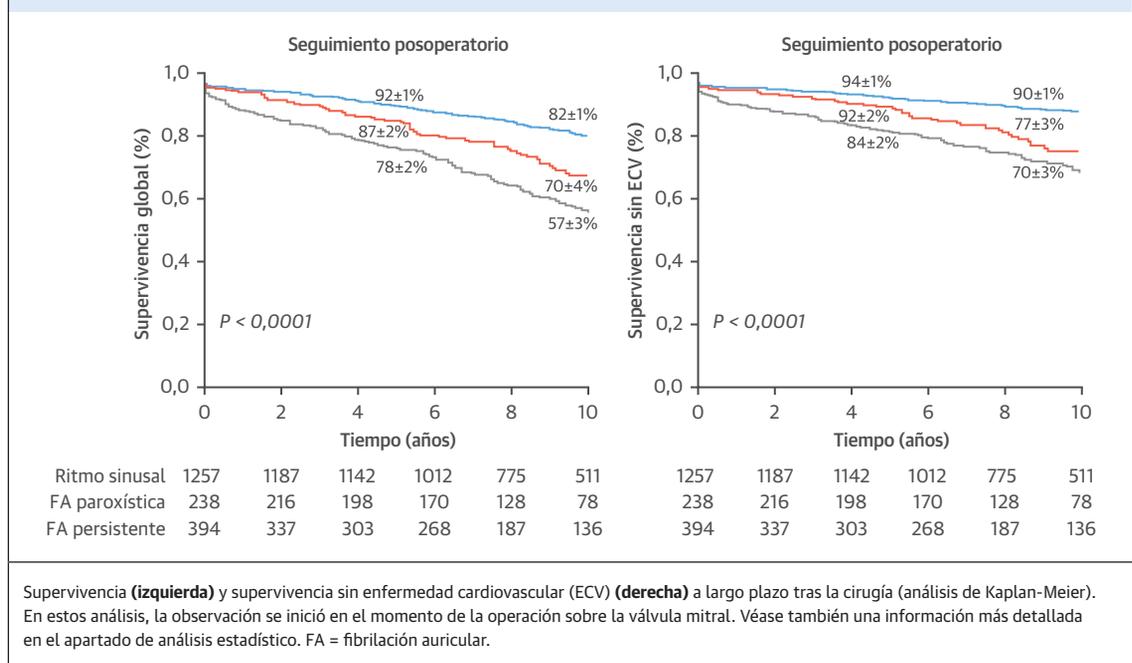
RESULTADOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO De los 2522 pacientes actualmente incluidos en el registro general del MIDA, 2425 cumplían los criterios de inclusión y exclusión para el presente análisis. Las características iniciales generales de la población de este estudio se resumen en la **tabla 1**. La inmensa mayoría de pacientes no tenían síntomas y presentaban una función ventricular izquierda normal en el momento en el que se realizó la ecocardiografía de cualificación. La baja prevalencia de la enfermedad coronaria

concuera con la etiología no isquémica de la insuficiencia mitral. La eversión del velo (*flail leaflet*) fue idiopática en 2266 (93%) pacientes, y causada por una endocarditis previa en los 159 restantes (7%). Se diagnosticó una afectación aislada de la valva posterior en 1921 pacientes (79%) y de la valva anterior en 345 (14%), mientras que en 159 pacientes (7%) estaban afectadas ambas valvas.

En la **tabla 1** se presentan las características iniciales de los pacientes según el tipo de ritmo cardiaco. Aunque la inmensa mayoría de los pacientes (68%) ($n = 1646$) presentaban inicialmente un ritmo sinusal (RS) normal en el momento del diagnóstico ecocardiográfico de la IMD, en 779 (32%) había una FA (persistente o paroxística). La mediana del tiempo de evolución de la FA persistente registrada en la evaluación inicial fue de 47 meses (intervalo intercuartílico: 7 a 74 meses). Tal como se preveía, hubo un deterioro progresivo de los parámetros clínicos instrumentales iniciales en los pacientes con una FA inicial paroxística y finalmente persistente en comparación con los pacientes en RS (**tabla 1**).

CONSECUENCIAS PRONÓSTICAS DE LA FA A LARGO PLAZO Durante un periodo medio de seguimiento de $9,1 \pm 5,4$ años (mediana 9 años; centiles 25 a 75, 6 a

FIGURA 3 Supervivencia a largo plazo en la insuficiencia mitral degenerativa tras la cirugía

12 años), se produjeron 933 muertes, de las cuales 598 (64%) fueron de causa cardiovascular. Se practicó finalmente una intervención quirúrgica en 1889 pacientes (78%) (en 1463 pacientes en un plazo de 6 meses tras el diagnóstico). La supervivencia global estimada a los 5, 10, 15 y 20 años fue del $80 \pm 1\%$, $67 \pm 1\%$, $53 \pm 1\%$ y $41 \pm 2\%$, respectivamente. La incidencia global de la FA aparecida durante el seguimiento en los pacientes con RS y FA paroxística ($n = 458$) fue, respectivamente, del $24 \pm 1\%$ y $36 \pm 3\%$ a los 10 años ($p < 0,001$).

En el análisis de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, la FA paroxística (*hazard ratio* [HR] ajustada: 1,51, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,24 a 1,82) y la FA persistente en el momento del diagnóstico (HR ajustada: 2,12; IC del 95%: 1,82 a 2,46) mostraron una asociación independiente de la edad, el sexo y el hecho de que se realizara o no una intervención quirúrgica, con un aumento del riesgo de muerte (valores de $p < 0,0001$). Al añadir como factores al modelo multivariable descrito en el texto anterior todas las indicaciones de clase I para el tratamiento quirúrgico establecidas en las guías del ACC y la AHA (es decir, síntomas, FEVI $\leq 60\%$, diámetro telesistólico ventricular izquierdo ≥ 40 mm), las consecuencias negativas en cuanto a la mortalidad persistían tanto para la FA paroxística (HR ajustada: 1,46; IC del 95%: 1,20 a 1,76) como para la persistente (HR ajustada: 1,94; IC del 95%: 1,66 a 2,24) ($p \leq 0,001$). Con un ajuste adicional respecto a las comorbilidades asociadas, la FA paroxística y persistente en el diagnóstico continuaba mostrando un valor pronóstico significativo independiente de la enfermedad vascular

periférica ($p < 0,0001$), la enfermedad renal crónica ($p < 0,0001$), la diabetes ($p < 0,0001$), la enfermedad pulmonar ($p < 0,0001$) y/o el cáncer ($p < 0,0001$). La intervención quirúrgica, tomada como variable dependiente del tiempo, se asoció a una mejor supervivencia, de manera independiente de todas las características iniciales y del ritmo cardíaco inicial (HR ajustada para los pacientes a los que se practicó una intervención quirúrgica: 0,26; IC del 95%: 0,23 a 0,30; $p < 0,0001$). La ausencia de una interacción significativa entre el hecho de que se hubiera realizado una operación quirúrgica y la FA (o entre el momento de realización de la intervención y la FA) ($p \geq 0,36$) confirmó los efectos beneficiosos de la cirugía, en especial cuando se realizaba de forma temprana, en todos los subgrupos de ritmo cardíaco (tablas 1 y 2 online y figura 1 online).

En la **figura 1** se presenta un gráfico de bosque (*forest*) en determinados subgrupos de pacientes preespecificados según la presencia o ausencia de factores predictores de la evolución clínica avalados por las guías científicas actualmente existentes. El valor pronóstico de la FA fue especialmente evidente en los pacientes con indicaciones de clase I para el tratamiento quirúrgico, que es cuando más necesarios son actualmente otros indicadores del pronóstico que faciliten la toma de decisiones. La **ilustración central** muestra la supervivencia global estimada a 20 años (panel A) y la supervivencia sin MCV (panel B) según el tipo de ritmo cardíaco en el momento del diagnóstico. El análisis con puntos temporales de referencia (**figura 2**) confirma las consecuencias pronósticas negativas de la FA, con independencia de que en los primeros

6 meses los pacientes hayan sido tratados quirúrgicamente o hayan recibido un tratamiento médico seguido de cirugía si se consideraba indicado (finalmente se utilizó un tratamiento quirúrgico en 1827 pacientes [80%]). Es de destacar que, en todos los subgrupos de ritmo cardíaco, los pacientes operados en un plazo de 6 meses respecto al diagnóstico mostraron una supervivencia mejor que la de los pacientes asignados inicialmente a un tratamiento médico (figura 2). Estos resultados se confirmaron al establecer como punto temporal de referencia los 3 o los 12 meses ($p \leq 0,001$).

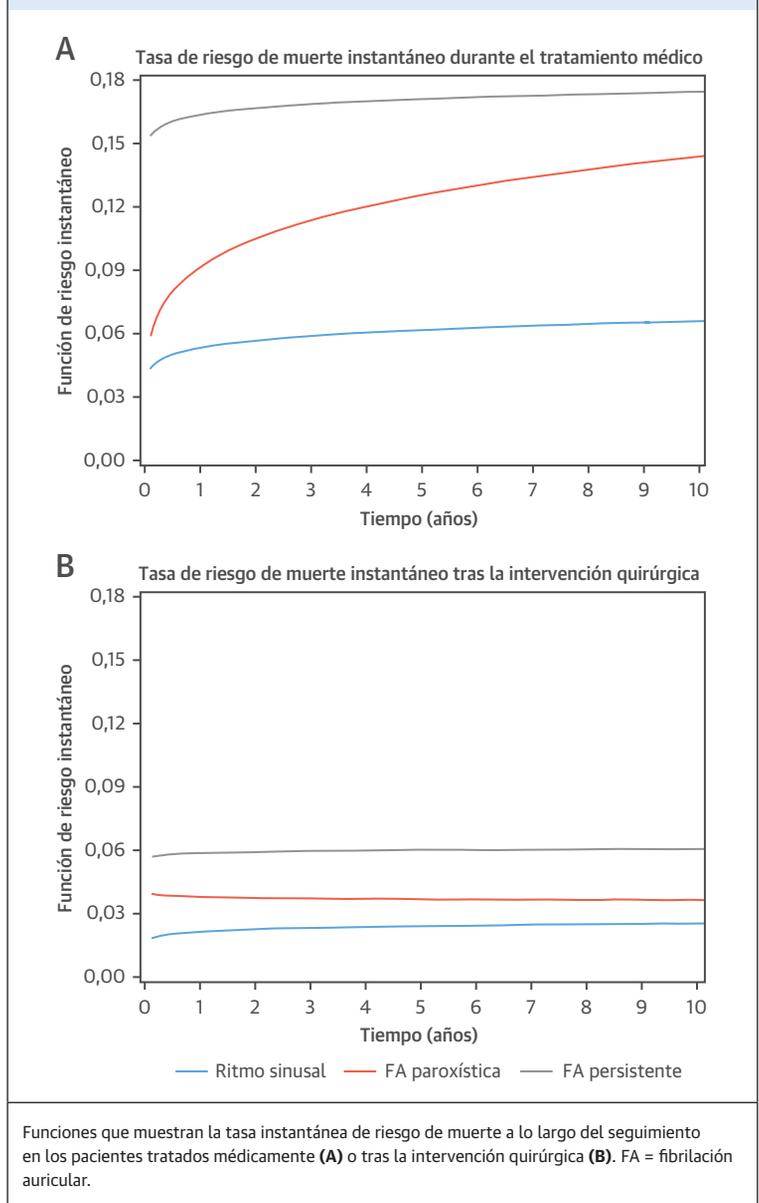
Un análisis de riesgos instantáneos proporcionales de Cox mostró que la FA paroxística (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,41 a 2,25) y la FA persistente (HR: 2,55; IC del 95%: 2,12 a 3,06) en el momento del diagnóstico se asociaban a un aumento del riesgo de MCV, de manera independiente de la edad, el sexo y los efectos de la cirugía ($p < 0,0001$). De forma análoga, la transición del RS a la FA durante el seguimiento mostró una asociación, independiente de la edad, los síntomas, el sexo, la fracción de eyección, el ritmo cardíaco inicial y el hecho de que se hubiera realizado un tratamiento quirúrgico, con el aumento del riesgo de muerte (HR ajustada para la aparición de la FA: 1,24; IC del 95%: 1,05 a 1,46, $p = 0,010$).

Al considerar la MCV y la muerte de causa no cardiovascular en un análisis de riesgos competitivos, las consecuencias pronósticas negativas independientes que mostraba la presencia de FA en el diagnóstico se mantenían ($p \leq 0,001$) (tablas 3 a 5 online). Lo mismo sucedía al considerar la muerte y el tratamiento quirúrgico como eventos en competencia (tabla 6 online).

CONSECUENCIAS PRONÓSTICAS DE LA FA EN EL MOMENTO DE REALIZAR LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA MITRAL Y DURANTE EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO TRAS LA OPERACIÓN

Hubo una muerte perioperatoria (definida como la muerte en un plazo de 30 días respecto a la fecha de la operación) en 39 de 1189 pacientes tratados quirúrgicamente (2,06%). Los pacientes que estaban en RS en el momento de la operación tuvieron una mortalidad operatoria del 1,67% ($n = 21$ de 1257). La mortalidad operatoria para la FA paroxística fue del 2,10% ($n = 5$ de 238) y para la FA persistente fue del 3,30% ($n = 13$ de 394) ($p = 0,16$). Se pudo realizar una reparación mitral en 1664 pacientes (88%). En 1 paciente operado en un centro que no participaba en el registro MIDA, no fue posible obtener el informe operatorio y, por consiguiente, no pudo determinarse el tipo de intervención (reparación o reemplazo). El porcentaje de reparaciones fue del 90% en los pacientes en RS ($n = 1130$ de 1257), del 90% en los pacientes con FA paroxística ($n = 213$ de 238) y del 82% en los pacientes con FA persistente ($n = 321$ de 394) ($p < 0,001$). Se realizó una operación de Maze asociada en 62 pacientes (41 pacientes con FA persistente).

FIGURA 4 Funciones de riesgo instantáneo



En los pacientes en RS que no tenían ninguna indicación de clase I para la cirugía (por ejemplo, síntomas y/o fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 60\%$ y/o diámetro telesistólico ≥ 40 mm), la mortalidad operatoria global fue del 0,69% (4 de 580), mientras que fue del 2,67% en los pacientes con antecedentes de FA y/o alguna indicación de clase I para la cirugía (35 de 1309) ($p = 0,002$).

Durante un seguimiento posterior a la intervención quirúrgica de $9,1 \pm 4,8$ años (mediana de 9 años [intervalo intercuartílico: 6 a 12 años]), se produjeron 534 muertes (incluidas las perioperatorias), y 341 de ellas fueron MCV (64%). La incidencia de FA a 10 años tras la intervención fue del $23 \pm 1\%$ en los pacientes operados en RS y del $36 \pm 3\%$ en los operados con FA paroxística ($p < 0,001$).

Al limitar el análisis a la fase posoperatoria, la FA paroxística (HR ajustada: 1,58; IC del 95%: 1,21 a 2,04; $p = 0,001$) y la FA persistente (HR ajustada: 2,06; IC del 95%: 1,70 a 2,50; $p < 0,0001$) mostraron una asociación con un mayor riesgo de mortalidad, con independencia de la edad, el sexo, la puntuación euroSCORE II, el tipo de operación (reparación/reemplazo) y la adición de una intervención de Maze a la operación mitral.

Los resultados se confirmaron también al tomar como variable de valoración del modelo antes mencionado la MCV posterior a la operación (HR ajustada para la FA paroxística: 1,92; IC del 95%: 1,38 a 2,62; $p < 0,001$; HR ajustada para la FA persistente: 2,34; IC del 95%: 1,83 a 2,98; $p < 0,001$). En la **figura 3** se muestra la supervivencia global y la supervivencia sin MCV tras la intervención quirúrgica, en función del ritmo cardiaco existente en el momento de la operación. En la **figura 4** se presenta la tasa de mortalidad instantánea a lo largo del tiempo, tras la operación y bajo tratamiento médico.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se utilizó el registro MIDA, que es el mayor registro multicéntrico internacional de pacientes consecutivos con IMD grave, aislada, pura diagnosticada mediante ecocardiografía. Observamos que la FA, paroxística o persistente, es frecuente en el momento del diagnóstico de la IMD y no constituye un fenómeno aislado. Se asocia a la edad avanzada y a la forma de presentación clínica y ecocardiográfica más grave de la IMD. A pesar de estas colinealidades, el tamaño muestral inigualable de nuestra cohorte pone de manifiesto que la magnitud del riesgo de mortalidad aumenta progresivamente del ritmo sinusal a la FA paroxística y a la FA persistente, con independencia de todas las características subyacentes del paciente. Aunque el riesgo de mortalidad se reduce con la intervención quirúrgica en todos los subgrupos de pacientes (en comparación con el riesgo existente con el tratamiento médico), observamos también que la FA paroxística y persistente se asocian a una mayor mortalidad tras la intervención, que persiste a largo plazo durante todo el periodo de seguimiento. Aunque las guías actuales se centran principalmente en la FA paroxística, los resultados de este estudio sugieren que debiera considerarse la posible conveniencia de una operación inmediata en los pacientes con IMD y una FA de cualquier tipo.

En la práctica clínica habitual, la IMD y la FA se diagnostican a menudo por separado, pero según lo indicado por el presente estudio, estos 2 trastornos están interrelacionados en muchos casos (11). Además, como consecuencia del envejecimiento y del aumento de la población general, se prevé que la prevalencia, las complicaciones y los costes directos generados por ambos trastornos aumenten de manera significativa en un futuro próximo (1).

Alrededor de una tercera parte de los pacientes del registro MIDA con una IMD grave de este estudio tenían antecedentes patológicos relevantes por lo que respecta a la FA (**tabla 1**). La FA es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente, y se da en un 1% a 2% de la población general (33, 34), y la IMD es otro problema de salud pública que se prevé que suponga una carga creciente con el envejecimiento de la población (1). Resulta algo sorprendente que la prevalencia exacta de la FA como complicación de la IMD grave pura aislada continúe estando en discusión, con porcentajes que en los diversos estudios oscilan entre el 20% y el 55% (11, 15, 18-21, 35). Este es el primer estudio que aporta datos sobre la prevalencia de la FA en el momento del diagnóstico de la IMD basados en una muestra de gran tamaño formada por pacientes consecutivos y de ámbito internacional (y, por consiguiente, con un menor riesgo de sesgo de referencia). Al resaltar la magnitud de la relación epidemiológica entre estos 2 trastornos costosos y de consecuencias mortales (determinadas con el empleo de los criterios diagnósticos más recientes) (22, 24), nuestros resultados plantean la necesidad de aplicar de manera inmediata estrategias preventivas y terapéuticas destinadas a tratar adecuadamente este número de pacientes ya enorme pero que continúa creciendo (3).

Nuestro estudio proporciona resultados múltiples y coherentes que indican que la FA se asocia a un mayor riesgo de muerte. Dado que registramos un deterioro más importante de los parámetros clínicos e instrumentales asociados en los pacientes con FA (**tabla 1**), continúa sin estar claro si la FA puede constituir simplemente un indicador de una enfermedad cardiaca subyacente más grave o, por el contrario, una vez instaurada, contribuye de manera independiente a producir la progresión de la enfermedad. Estas incertidumbres se dan de manera más general en la FA de cualquier etiología, incluida la FA no valvular (36) y no podrán resolverse de manera definitiva sin un estudio prospectivo y aleatorizado. No obstante, nuestros resultados aportan una evidencia importante para el manejo de la IMD, a la espera de que se disponga de los estudios prospectivos que es de esperar que se realicen. De hecho, por primera vez, hemos demostrado que la FA mantuvo una asociación independiente con una mayor mortalidad en casi todos los subgrupos de pacientes predefinidos según la presencia/ausencia de todos los factores de riesgo actualmente avalados por las guías científicas (4, 5), tanto de forma individual como en combinación (**figura 1**). A este respecto, el valor pronóstico superior de la FA en los pacientes en los que no hay indicaciones de clase I concomitantes para la cirugía tiene especial valor, ya que estos son los pacientes en los que hay una mayor necesidad de nuevos datos para la toma de decisiones. Al mismo tiempo, la menor magnitud de las consecuencias pronósticas de la FA en los pacientes

que ya presentan consecuencias graves de la sobrecarga de volumen (pacientes sintomáticos que ya han desarrollado una disfunción ventricular complicada con hipertensión pulmonar) debe considerarse previsible, ya que estos pacientes son ya los que presentan un mayor riesgo y su manejo está ya establecido. Por último, la asociación independiente que existe entre la FA y la MCV constituye un argumento adicional para considerar la FA, incluso si es paroxística, un marcador de una adaptación desfavorable inminente a la sobrecarga de volumen.

En lo relativo a la fase quirúrgica, observamos una tasa de reparaciones mitrales significativamente inferior en los pacientes con FA en comparación con la observada en los pacientes en RS (si bien la tasa global de reparaciones en el conjunto de la serie fue satisfactoria, de casi un 90%). La menor tasa de reparaciones mitrales en los pacientes con FA se ha descrito ya con anterioridad (14) y podría atribuirse a la percepción dudosa de un menor efecto beneficioso de la reparación en comparación con el reemplazo en este grupo de pacientes (37, 38). También observamos una tendencia a una mayor mortalidad operatoria en los pacientes operados en FA, y este hecho puede constituir un nuevo argumento favorable a adelantar la corrección quirúrgica a una etapa más temprana. En estudios previos se observó una tendencia similar a una mayor mortalidad de la reparación mitral cuando se realiza en pacientes con FA (15, 18).

Aunque la cirugía mitral fue beneficiosa de manera independiente de las características de los pacientes (figura 1, *online*), la FA estaba asociada a un resultado desfavorable a largo plazo tras la operación (figuras 3 y 4), lo cual ha sido confirmado en un análisis multivariante ($p < 0,001$), con un incremento al pasar del RS a la FA paroxística y de esta a la FA persistente. Las guías actuales consideran la FA una indicación de clase II para la cirugía en la IMD, con lo que reflejan las incertidumbres existentes en esta cuestión y recomiendan “estudios adicionales con objetivos específicos” (5, 22). Considerados conjuntamente, los resultados del presente estudio constituyen una contribución notable en esta dirección.

LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO En nuestra población observamos una prevalencia elevada de hipertensión arterial. Se ha descrito una asociación epidemiológica entre la hipertensión y la IMD, y ello plantea la hipótesis de que la exposición a largo plazo a una presión arterial más alta pudiera conducir a alteraciones estructurales en la válvula mitral (39). Serán necesarios nuevos estudios para establecer si la reducción de la presión arterial puede ser capaz de reducir el riesgo de IMD.

Las técnicas de ablación actuales se consideran seguras (40), pero el bajo número de intervenciones realizadas en la presente serie impidió llevar a cabo un análisis

específico al respecto. La notable incidencia observada de FA a los 10 años de la operación concuerda con la recomendación de aplicar técnicas de ablación de manera más liberal en el momento de realizar intervenciones auriculares de cirugía abierta (40).

Dado que no se trata de un ensayo aleatorizado, debemos ser prudentes a la hora de concluir que operar a los pacientes en RS (que son los que tienen una menor mortalidad operatoria, una tasa más alta de reparaciones y el resultado más favorable a largo plazo tras la intervención) puede proporcionar unos efectos beneficiosos superiores a los de esperar a la aparición de la FA. No obstante, los datos obtenidos en los registros aportan una información importante sobre los resultados clínicos, que es vital mientras se espera a disponer de ensayos clínicos apropiados. La observación sólida de que cualquier tipo de FA aumenta de manera independiente el riesgo de mortalidad debe plantear la preocupación de que, una vez aparecida, la FA aumenta el riesgo de mortalidad, y ello solo puede revertirse parcialmente con la cirugía.

No es posible descartar por completo el riesgo de que haya factores de confusión residuales en ningún estudio observacional, y la decisión de recomendar un tratamiento quirúrgico debe limitarse a un subgrupo de pacientes de menor riesgo (41). No obstante, la cirugía mostró una asociación independiente notablemente potente con la mortalidad total y la MDV. Los valores de HR no mostraron diferencias significativas, si bien se determinaron en múltiples modelos que incluían hasta 233 eventos por variable y se ajustaron para todas las indicaciones de clase I para la cirugía (tablas 1 a 5 *online*). A pesar de tener un valor comparable ($p = 0,50$) del euroSCORE II (que incluye un conjunto muy amplio y establecido de factores pronósticos cardiovasculares y no cardiovasculares), un tratamiento quirúrgico más temprano se asoció de manera independiente a un mejor resultado clínico (figura 1 *online*).

CONCLUSIONES

La FA es una complicación frecuente de la IMD debido a la presencia de eversión del velo (*flail leaflets*), que se da en alrededor de un 30% de los pacientes consecutivos diagnosticados mediante ecocardiografía transtorácica. Aunque la FA paroxística y la FA persistente se asocian a una mayor edad y una forma de presentación clínica y ecocardiográfica más grave, sus consecuencias pronósticas progresivamente más negativas se confirmaron en un análisis multivariante y en los análisis de subgrupos. Así pues, una vez establecida, la FA puede contribuir a producir la progresión de la IMD, puede influir por sí misma negativamente en el pronóstico, o ambas cosas. Además, dado que las alteraciones del ritmo progresan del RS a la FA paroxística y a la FA persistente, el riesgo adicional sobreañá-

dido de mortalidad total y mortalidad cardiovascular, tan solo se atenúa (pero no se corrige) con la cirugía mitral, con unas tasas de reparación inferiores y un peor resultado a largo plazo después de la intervención.

Considerados en conjunto, nuestros resultados indican que la detección de la FA, incluso paroxística, debe llevar a considerar de forma temprana la posible conveniencia de una intervención quirúrgica para reducir al mínimo el riesgo bajo tratamiento médico y evitar unos resultados operatorios subóptimos con una reducción de los resultados a largo plazo tras la operación.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Francesco Grigioni, University of Bologna, S. Orsola Malpighi Hospital, Via Massarenti 9, 40100, Bologna, Italia. Correo electrónico: francesco.grigioni@unibo.it. Twitter: @MayoClinic.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES: La aparición de una FA en un paciente con IMD permite identificar a un subgrupo de pacientes con un riesgo elevado de resultados clínicos adversos que pueden mejorar con el empleo de la cirugía de reparación valvular.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias más investigaciones para comprender los factores asociados al inicio de la FA en los pacientes con IMD y para determinar si la intervención destinada a prevenir la FA o corregir la IM mejora los resultados clínicos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
- Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-21.
- 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.
- 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;107:2920-5.
- Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:84-92.
- Grigioni F, Branzi A. Management of asymptomatic mitral regurgitation. *Heart* 2011;96:1938-45.
- Suri RM, Taggarse A, Burkhart HM, et al. Robotic mitral valve repair for simple and complex degenerative disease: midterm clinical and echocardiographic quality outcomes. *Circulation* 2015;132:1961-8.
- Jessurun ER, van Hemel NM, Kelder JC, et al. Mitral valve surgery and atrial fibrillation: is atrial fibrillation surgery also needed? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:530-7.
- Chua YL, Schaff HV, Orszulak TA, Morris JJ. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation. Should the Maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:408-15.
- Obadia JF, el Farra M, Bastien OH, Lievre M, Martelloni Y, Chassignolle JF. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:179-85.
- Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:159-63.
- Szymanski C, Magne J, Fournier A, Rusinaru D, Touati G, Tribouilloy C. Usefulness of preoperative atrial fibrillation to predict outcome and left ventricular dysfunction after valve repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2015;115:1448-53.
- Bando K, Kasagawa H, Okada Y, et al. Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1032-40.
- Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:133-41.
- Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, et al. Preoperative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1866-72.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
- 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). *Europace* 2010;12:1360-420.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
- Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1961-8.
- Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, et al. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:473-81.
- Avierinos JF, Tribouilloy C, Grigioni F, et al. Impact of ageing on presentation and outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicentre international study. *Eur Heart J* 2013;34:2600-9.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Grigioni F, et al. Long-term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;7:363-70.

29. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013;310:609-16.
30. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual* 2011;4: 363-71.
31. Blackstone EH. Outcome analysis using hazard function methodology. *Ann Thorac Surg* 1996;61: S2-7.
32. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
33. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335:383.
34. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9. iii-iv, ix-x, 1-74.
35. Varghese R, Itagaki S, Anyanwu AC, Milla F, Adams DH. Predicting early left ventricular dysfunction after mitral valve reconstruction: the effect of atrial fibrillation and pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:422-7.
36. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
37. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 1995;91:1022-8.
38. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation. analysis of a large, prospective, multicenter international registry. *Circulation* 2017; 135:410-22.
39. Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, et al. Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: a longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. *PLoS Med* 2017;14:e1002404.
40. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ Jr., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2017;103: 329-41.
41. Kahlert J, Gribsholt SB, Gammelager H, Dekkers OM, Luta G. Control of confounding in the analysis phase - an overview for clinicians. *Clin Epidemiol* 2017;9:195-204.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, insuficiencia mitral, reparación mitral, tratamiento percutáneo, pronóstico, cirugía

APÉNDICE Puede consultarse una lista completa de los investigadores del MIDA; así como el apartado de Métodos ampliado y las tablas y una figura suplementarias en la versión *online* de este artículo.