

Artículo original

Prevalencia e implicación pronóstica de la enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulantes orales



César Caro Martínez^{a,b}, Ginés Elvira Ruiz^{b,c}, Pedro J. Flores Blanco^{b,c}, Juan José Cerezo Manchado^{b,d}, Helena Albendín Iglesias^{b,e}, Alejandro Lova Navarro^{b,c}, Francisco Arregui Montoya^{b,c}, Arcadio García Alberola^{b,c,f}, Domingo Andrés Pascual Figal^{b,c,f}, José Luis Bailén Lorenzo^a y Sergio Manzano Fernández^{b,c,f,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^bInstituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^dServicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^eServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^fDepartamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2018

Aceptado el 9 de agosto de 2018

On-line el 24 de septiembre de 2018

Palabras clave:

Anticoagulantes directos
Fibrilación auricular
Enfermedad valvular

RESUMEN

Introducción y objetivos: La enfermedad valvular en los pacientes con fibrilación auricular incluidos en los ensayos clínicos con anticoagulantes orales directos (ACOD) es frecuente y se asocia con peor pronóstico. El objetivo es evaluar la prevalencia de valvulopatía y su influencia en los eventos clínicos en la práctica clínica real.

Métodos: Registro multicéntrico retrospectivo que incluyó a 2.297 pacientes consecutivos con fibrilación auricular no valvular que iniciaron tratamiento con ACOD entre enero de 2013 y diciembre de 2016. La enfermedad valvular se definió como afección moderada o grave. El evento principal fue la combinación de muerte, ictus o accidente isquémico transitorio/embolia sistémica o hemorragia mayor. Se realizó un análisis de riesgos competitivos mediante un modelo de regresión de Fine y Gray, con la muerte como evento competitivo.

Resultados: Tenían valvulopatía 499 pacientes (21,7%), y la insuficiencia mitral fue la más frecuente (13,7%). Los pacientes con valvulopatía eran de más edad y con mayor comorbilidad. Tras el análisis multivariable, la enfermedad valvular fue predictora del evento combinado (HR = 1,54; IC95%, 1,22-1,94; $p < 0,001$), muerte (HR = 1,44; IC95%, 1,09-1,91, $p = 0,010$) y hemorragia mayor (HR = 1,85; IC95%, 1,23-2,79, $p = 0,003$), pero no de eventos tromboembólicos ($p > 0,05$).

Conclusiones: En pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician tratamiento con ACOD, la enfermedad valvular es frecuente y se asocia con mayor riesgo de muerte, ictus o accidente isquémico transitorio/embolia sistémica o complicaciones hemorrágicas. Estos hallazgos confirman los resultados de los ensayos clínicos y los expande al ámbito de la práctica clínica real.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prevalence and Prognostic Implications of Valve Disease in Patients With Atrial Fibrillation Initiating Direct Oral Anticoagulants

ABSTRACT

Introduction and objectives: Valvular heart disease in patients with atrial fibrillation included in clinical trials with direct oral anticoagulants (DOAC) is common and is associated with worse prognosis. The aim of this study was to evaluate the prevalence of valvular heart disease and its influence on clinical events in real-world clinical practice.

Methods: We conducted a retrospective multicenter registry including 2297 consecutive patients with nonvalvular atrial fibrillation initiating DOAC between January 2013 and December 2016. Valvular heart disease was defined as moderate or severe involvement. The primary study endpoint was the composite of death, stroke or transient ischemic attack/systemic embolism or major bleeding. A competing risks analysis was carried out using a Fine and Gray regression model, with death being the competing event.

Keywords:

Direct oral anticoagulants
Atrial fibrillation
Valvular disease

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España. Correo electrónico: sergiomanzanofernandez@gmail.com (S. Manzano Fernández).

Results: A total of 499 (21.7%) patients had significant valvular heart disease. The most common form was mitral regurgitation (13.7%). Patients with valvular heart disease were older and had more comorbidities. After multivariable analysis, valvular heart disease was associated with a higher risk for the primary endpoint (HR, 1.54; 95%CI, 1.22-1.94; $P < .001$), death (HR, 1.44; 95%CI, 1.09-1.91, $P = .010$), and major bleeding (HR, 1.85; 95%CI, 1.23-2.79, $P = .003$), but there was no association with thromboembolic events ($P > .05$).

Conclusions: In patients with nonvalvular atrial fibrillation initiating DOACs, valvular heart disease is common and increases the risk of mortality, stroke, transient ischemic attack/systemic embolism, and major bleeding complications. These findings confirm the results of clinical trials and expand them to a real-life clinical setting.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales directos
 AIT: accidente isquémico transitorio
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 FANV: fibrilación auricular no valvular

INTRODUCCIÓN

La eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica para pacientes con fibrilación auricular (FA) está bien estudiada. Actualmente los ACOD son el tratamiento de elección frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK), especialmente para los pacientes que inician la anticoagulación¹⁻⁷. Se han aprobado estos fármacos para su uso en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), un concepto heterogéneo que se deriva de los criterios de exclusión de los distintos ensayos clínicos aleatorizados (tabla 1). Sin embargo, este término ha dado lugar a confusión

Tabla 1

Criterios de inclusión de los ensayos clínicos de anticoagulantes orales directos para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular

	Clasificación de la fibrilación auricular no valvular
RE-LY ¹	Excluyó a pacientes con válvulas protésicas, estenosis mitral significativa y valvulopatías con indicación de intervención previa al fin del estudio Incluyó otras valvulopatías: insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea, estenosis aórtica y estenosis mitral ligera
ROCKET-AF ²	Excluyó a pacientes con estenosis mitral hemodinámicamente significativa, válvulas protésicas e intervenciones invasivas con alto riesgo hemorrágico Incluyó el resto de enfermedades valvulares, anuloplastia (con o sin anillo protésico), comisurotomía y valvuloplastia
ARISTOTLE ³	Excluyó a pacientes con estenosis mitral hemodinámicamente significativa y válvulas protésicas Incluyó otras valvulopatías: insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea, estenosis aórtica, estenosis mitral ligera y pacientes con cirugía valvular previa
ENGAGE-AF-TIMI 48 ⁴	Excluyó a pacientes con estenosis mitral hemodinámicamente significativa, válvulas protésicas mecánicas y mixoma auricular no resecado Incluyó el resto de enfermedades valvulares, bioprótesis y reparaciones quirúrgicas

en la práctica clínica diaria^{8,9}. Las guías de práctica clínica más recientes han mostrado acuerdo en la definición actual de FA de origen valvular que incluye la estenosis mitral moderada o grave (generalmente reumática) y las prótesis valvulares mecánicas^{5,7,10}.

La enfermedad valvular y la FA a menudo coexisten y se muestran como causas independientes de morbimortalidad. Los ensayos clínicos de los ACOD han incluido una proporción importante de pacientes con valvulopatía significativa. Este grupo muestra un perfil clínico desfavorable y resultados similares en comparación con los AVK¹¹⁻¹⁵. La evidencia y la experiencia en la práctica clínica real con pacientes con valvulopatías que no contraindican el uso de los ACOD es escasa. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar la presencia de valvulopatías en pacientes con FA que inician tratamiento con estos fármacos en la práctica clínica habitual y evaluar su influencia en la aparición de eventos clínicos.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo con el que se pretende evaluar la prevalencia de la enfermedad valvular en pacientes que inician tratamiento con ACOD en la práctica clínica habitual y su influencia en la aparición de eventos clínicos. Entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2016, se incluyó consecutivamente a todos los pacientes con FANV atendidos en 3 centros de referencia a los que se prescribía un ACOD por primera vez y tenían realizado un ecocardiograma. Los criterios de exclusión fueron la indicación de anticoagulación diferente de FA o con el objetivo de cardioversión eléctrica o farmacológica en pacientes con FA sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo. Se excluyó también a los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, estenosis mitral de origen reumático de grado moderado o grave, portadores de prótesis valvular mecánica o con toma previa de otro ACOD.

Se registraron los principales antecedentes médicos al inicio del tratamiento con el ACOD. Se consideró que los pacientes tenían enfermedad valvular significativa si tenían evidencia ecocardiográfica previa a la inclusión de insuficiencia valvular aórtica o mitral o estenosis valvular aórtica de grado moderado y/o grave. Todos los datos con respecto a la enfermedad valvular se recogieron durante la inclusión. La gravedad de la valvulopatía se definió con base en los criterios recomendados en las guías de práctica clínica europeas^{16,17}. Dos cardiólogos revisaron todos los estudios ecocardiográficos con enmascaramiento de los eventos clínicos, y en caso de desacuerdo se solicitó la opinión de un tercero. La insuficiencia renal se definió como una tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m² estimada por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. La anemia se definió como una hemoglobina < 12 g/dl en mujeres y < 13 g/dl en varones. La fuente de información se basó en las historias clínicas

digitalizadas de los hospitales participantes y en la de los centros de atención primaria de las áreas de salud correspondientes a estos hospitales. Cardiólogos entrenados para tal fin se ocuparon de la recogida de datos mediante un cuaderno de recogida de datos, diseñado previamente para este propósito, que contenía precodificadas todas las variables de estudio.

El estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki.

Seguimiento y variables de resultado

Se dio seguimiento a los pacientes desde la fecha de la primera prescripción del ACOD hasta la fecha final del estudio, durante una mediana de 606 [intervalo intercuartílico, 474-731] días. Se completó el seguimiento del 99,7% (n = 2.290) de los pacientes. El evento principal de estudio era la combinación de muerte, ictus/accidente isquémico transitorio (AIT)/embolia sistémica o hemo-

Tabla 2
Características clínicas en función de la presencia de valvulopatía

	Todos	Sin valvulopatía	Valvulopatía significativa	p
Pacientes (n)	2.297	1.798	499	
<i>Variables sociodemográficas</i>				
Edad (años)	76 ± 10	75 ± 10	79 ± 8	< 0,001
Mujeres	1.216 (52,9)	945 (52,6)	271 (54,3)	0,521
FA permanente	1.309 (57,7)	944 (53,2)	365 (74,2)	< 0,001
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				
Hipertensión arterial	1.999 (87,0)	1.546 (86,0)	453 (90,8)	0,006
Diabetes mellitus	741 (32,3)	598 (33,3)	143 (28,7)	0,058
Hábito tabáquico	146 (6,4)	124 (6,9)	22 (4,4)	0,048
<i>Comorbilidades</i>				
EPOC y/o asma	321 (14,0)	255 (14,2)	66 (13,2)	0,637
Ictus y/o AIT previo	470 (20,5)	370 (20,6)	100 (20,0)	0,841
Cardiopatía isquémica	384 (16,7)	286 (15,9)	98 (19,7)	0,054
Enfermedad vascular	424 (22,0)	321 (21,3)	103 (24,3)	0,201
Insuficiencia cardíaca	449 (19,5)	292 (16,2)	157 (31,5)	< 0,001
Enfermedad renal crónica ^a	818 (36,1)	586 (33,2)	232 (46,7)	< 0,001
Neoplasia previa	278 (12,1)	211 (11,7)	67 (13,4)	0,346
Hemorragia intracraneal	60 (2,6)	48 (2,7)	12 (2,4)	0,190
Hemorragia mayor previa	200 (8,7)	148 (8,2)	52 (10,4)	0,149
Hemorragia mayor GI previa	89 (3,9)	60 (3,3)	29 (5,8)	0,190
INR lábil previo ^b	425 (68,8)	348 (68,6)	77 (69,4)	0,970
<i>Escala de riesgo</i>				
CHADS ₂	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,7 ± 1,2	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,1 ± 1,6	4,0 ± 1,7	4,4 ± 1,5	< 0,001
HAS-BLED	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,0	2,6 ± 0,9	< 0,001
<i>Analítica y ecocardiograma</i>				
TFG (ml/min/1,73m ²)	68 ± 20	70 ± 20	63 ± 21	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,4 ± 1,9	13,5 ± 1,9	12,8 ± 2,0	< 0,001
FEVI ≤ 50%	310 (13,8)	191 (10,9)	119 (23,8)	< 0,001
<i>Tratamiento farmacológico</i>				
AAS	183 (8,0)	148 (8,2)	35 (7,0)	0,423
Terapia antiagregante	228 (9,9)	185 (10,3)	43 (8,6)	0,307
AVK previo	1.019 (44,4)	816 (45,5)	203 (40,7)	0,064
Bloqueadores beta	1.332 (58,0)	1.027 (57,2)	305 (61,1)	0,127
IECA/ARA-II	1.545 (67,3)	1.197 (66,6)	348 (69,7)	0,212
Antidopaminérgicos	157 (6,8)	100 (5,6)	57 (11,4)	< 0,001
Diuréticos del asa	824 (35,9)	571 (31,8)	253 (50,7)	< 0,001
Rivaroxabán	915 (39,8)	725 (40,3)	190 (38,1)	0,456
Dabigatrán	419 (18,2)	333 (18,5)	86 (17,2)	
Apixabán	896 (39,0)	686 (38,2)	210 (42,1)	
Edoxabán	67 (2,9)	54 (3,0)	13 (2,6)	
Anticoagulante a dosis reducidas	915 (40,0)	661 (36,9)	254 (51,3)	< 0,001

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GI: gastrointestinal; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INR: razón internacional normalizada; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

^a Enfermedad renal crónica se refiere a una TFG estimada por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* < 60 ml/min/1,73 m².

^b Datos referidos a pacientes con uso de AVK previo y control del INR conocido (618 pacientes).

rragia mayor. Durante el seguimiento se recogieron por separado todos los eventos que componen el evento principal de estudio. Las muertes se clasificaron como cardiovasculares, no cardiovasculares e indeterminadas en función de unos criterios propuestos previamente a la recogida de los datos¹⁸. El ictus se definió como signos o síntomas de disfunción neurológica secundarios a un infarto en el sistema nervioso central y el AIT, como signos o síntomas que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en

técnicas de neuroimagen¹⁸. La hemorragia mayor se definió según la definición *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, que considera como tal la hemorragia fatal y/o sintomática en un área u órgano crítico, como intracraneal, intraespinal, intraperitoneal intraocular, intraarticular o pericárdica, o intramuscular con síndrome compartimental y/o hemorragia que causa reducciones de la hemoglobina de 20 g/dl o más, o que requiere transfusión de 2 o más concentrados de hematíes¹⁹.

Tabla 3
Características de los pacientes según el tipo de valvulopatía

	Estenosis aórtica	Insuficiencia mitral	Insuficiencia aórtica	p	p ^a	p ^b	p ^c
Pacientes (n)	100	315	84				
Variables sociodemográficas							
Edad (años)	80 ± 7	78 ± 9	79 ± 8	0,032	0,014	0,324	0,206
Mujeres	54 (54,0)	183 (58,1)	34 (40,5)	0,016	0,545	0,093	0,006
FA permanente	70 (71,4)	245 (78,3)	50 (61,7)	0,008	0,207	0,225	0,004
Factores de riesgo cardiovascular							
Hipertensión arterial	89 (89,0)	284 (90,2)	80 (95,2)	0,284	0,885	0,204	0,213
Diabetes mellitus	35 (35,0)	90 (28,6)	18 (21,4)	0,128	0,273	0,063	0,242
Hábito tabáquico	3 (3,0)	12 (3,8)	7 (8,3)	0,224	0,931	0,155	0,093
Comorbilidades							
EPOC y/o asma	17 (17,0)	42 (13,3)	7 (8,3)	0,224	0,453	0,129	0,292
Ictus y/o AIT previo	25 (25,0)	51 (16,2)	24 (28,6)	0,016	0,066	0,705	0,015
Cardiopatía isquémica	20 (20,0)	62 (19,7)	16 (19,3)	0,993	1,000	1,000	1,000
Enfermedad vascular	22 (27,5)	65 (23,5)	16 (24,2)	0,760	0,553	0,797	0,675
Insuficiencia cardíaca	39 (39,0)	101 (32,1)	17 (20,2)	0,022	0,247	0,009	0,048
Enfermedad renal crónica ^d	51 (51,0)	145 (46,2)	36 (42,9)	0,483	0,417	0,308	1,000
Neoplasia previa	21 (21,0)	36 (11,4)	10 (11,9)	0,045	0,024	0,149	1,000
Hemorragia intracraneal	1 (1,0)	8 (2,5)	3 (3,6)	0,156	0,241	0,060	0,209
Hemorragia mayor previa	15 (15,0)	29 (9,2)	8 (9,5)	0,245	0,146	0,371	1,000
Hemorragia mayor GI previa	11 (11,0)	16 (5,1)	2 (2,4)	0,156	0,241	0,060	0,209
Escalas de riesgo							
CHADS ₂	3,0 ± 1,2	2,5 ± 1,2	2,7 ± 1,4	0,004	0,001	0,164	0,201
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	4,8 ± 1,5	4,3 ± 1,5	4,4 ± 1,6	0,025	0,007	0,069	0,771
HAS-BLED	2,8 ± 1,0	2,5 ± 0,9	2,7 ± 0,8	0,018	0,007	0,232	0,224
Análisis y ecocardiograma							
TFG (ml/min/1,73 m ²)	62 ± 19	62 ± 22	63 ± 20	0,931	0,991	0,735	0,721
Hemoglobina (g/dl)	12,4 ± 1,8	12,8 ± 2,0	13,3 ± 2,1	0,007	0,047	0,002	0,054
FEVI ≤ 50%	20 (20,0)	84 (26,7)	15 (17,9)	0,146	0,227	0,857	0,129
Tratamiento farmacológico							
Terapia antiagregante	15 (15,0)	27 (8,6)	1 (1,2)	0,004	0,096	0,002	0,035
AVK previo	45 (45,0)	125 (39,7)	33 (39,3)	0,615	0,409	0,528	1,000
Bloqueadores beta	59 (59,0)	204 (64,8)	42 (50,0)	0,042	0,356	0,283	0,019
IECA/ARA-II	69 (69,0)	220 (69,8)	59 (70,2)	0,981	0,972	0,983	1,000
Antialdosterónicos	11 (11,0)	43 (13,7)	3 (3,6)	0,035	0,606	0,107	0,017
Diuréticos del asa	61 (61,0)	158 (50,2)	34 (40,5)	0,020	0,076	0,009	0,146
Rivaroxabán	39 (39,0)	119 (37,8)	32 (38,1)	0,551	0,439	0,175	0,750
Dabigatrán	11 (11,0)	56 (17,8)	19 (22,6)				
Apixabán	47 (47,0)	132 (41,9)	31 (36,9)				
Edoxabán	3 (3,0)	8 (2,5)	2 (2,4)				
Anticoagulante a dosis reducidas	64 (64,6)	150 (47,8)	40 (48,8)	0,001	0,003	0,004	0,785

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GI: gastrointestinal; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a Comparación de la estenosis aórtica frente a la insuficiencia mitral.

^b Comparación de la estenosis aórtica frente a la insuficiencia aórtica.

^c Comparación de la insuficiencia mitral frente a la insuficiencia aórtica.

^d TFG estimada por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* < 60 ml/min/1,73 m².

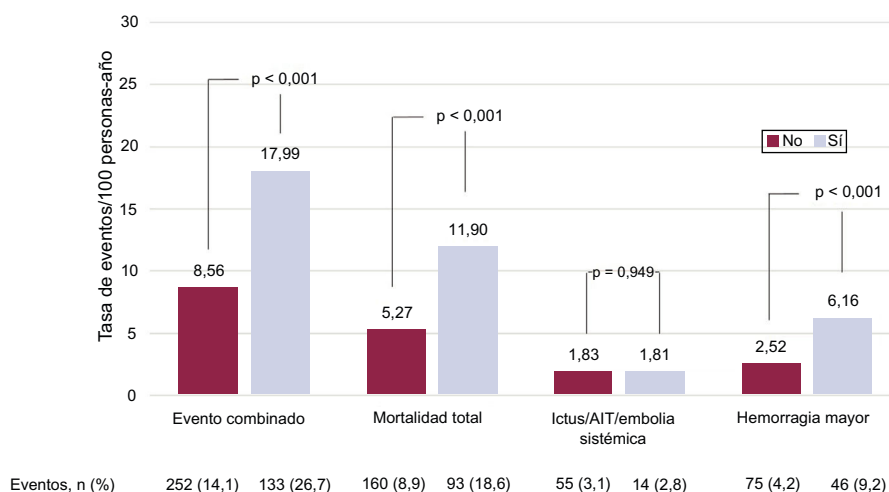


Figura 1. Comparación de los eventos clínicos en función de la presencia de enfermedad valvular significativa. AIT: accidente isquémico transitorio.

Análisis estadístico

Las características de los pacientes se describieron como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] en función de la distribución de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de variables se emplearon la prueba de la t de Student o ANOVA (variables continuas) y la prueba de la χ^2 de Pearson (variables categóricas).

Para identificar los factores asociados con los eventos estudiados, se realizaron análisis de regresión de Cox multivariantes con los que se calcularon las *hazard ratio* (HR). Debido a que la muerte compete con el riesgo de eventos embólicos y hemorrágicos, se utilizó el método de riesgos competitivos de Fine y Gray para estimar la incidencia e identificar los predictores de dichos eventos²⁰. Las variables independientes incluidas en los modelos de regresión de Cox fueron las asociadas con los eventos clínicos en los análisis univariantes y las que, a juicio de los investigadores, se consideraron importantes para el ajuste. Previo al inicio de la recogida de los datos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables importantes asociadas con

cada evento. Además, se evaluó el supuesto de linealidad empleando los residuos de Martingale. Se confirmó gráfica y estadísticamente la asunción de riesgos proporcionales de todos los análisis de regresión de Cox realizados con independencia del tipo de evento analizado (evento primario, muerte y eventos competitivos). La [tabla 1 del material suplementario](#) muestra con detalle las variables incluidas en los análisis de regresión de Cox univariantes. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$. Para los análisis estadísticos, se emplearon los programas estadísticos SPSS v21 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos) y STATA v13.0 (Stata Corp LP.; Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyó en total a 2.297 pacientes, de los que 915 (39,8%) recibieron rivaroxabán; 419 (18,2%), dabigatrán; 896 (39,0%), apixabán y 67 (2,9%), edoxabán. De todos los pacientes, 499 (21,7%) tenían enfermedad valvular significativa. Los pacientes con valvulopatía eran de más edad y con mayor comorbilidad, de modo

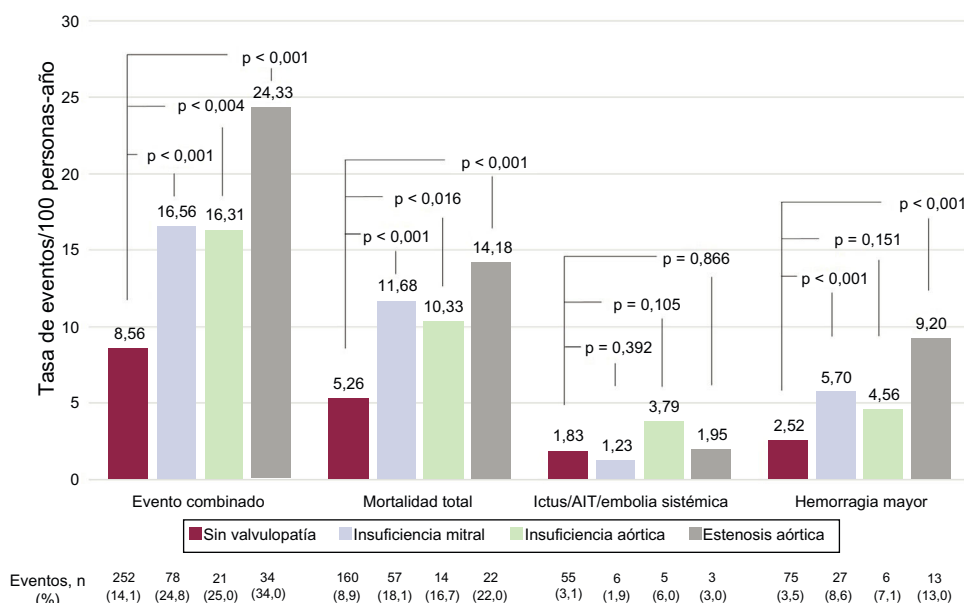


Figura 2. Comparación de los eventos clínicos en función de la lesión valvular asociada. AIT: accidente isquémico transitorio.

que tenían mayores puntuaciones en las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico (CHA₂DS₂-VASc, $4,4 \pm 1,5$ frente a $4,0 \pm 1,7$; $p < 0,001$; HAS-BLED, $2,6 \pm 0,9$ frente a $2,4 \pm 1,0$; $p < 0,001$). No se observaron diferencias en cuanto al tipo de ACOD recibido en función de la presencia de valvulopatía ($p > 0,05$) (tabla 2).

Se analizaron las características clínicas en función de la valvulopatía predominante (tabla 3). La valvulopatía más frecuente fue la insuficiencia mitral (315 pacientes; 13,7%) y la estenosis aórtica (100 pacientes; 4,4%) y la insuficiencia aórtica (84 pacientes; 3,7%), las siguientes en orden de frecuencia. La tabla 3 muestra de forma detallada una comparación de las características de la población según el tipo de valvulopatía asociada.

La figura 1 y la figura 2 muestran los eventos clínicos registrados durante el seguimiento (606 [474-731] días) en función de la presencia de enfermedad valvular y su localización. La presencia de enfermedad valvular se asoció con una mayor tasa de eventos brutos: evento combinado (17,99 frente a 8,56/100 personas-año; $p < 0,001$), muerte (11,90 frente a 5,27/100 personas-año; $p < 0,001$) y hemorragia mayor (6,16 frente a 2,52/100 personas-año; $p < 0,001$). Sin embargo, los eventos tromboembólicos no presentaron diferencias en función del estado valvular (ictus isquémico/AIT/embolia sistémica, 1,81 frente a 1,83/100 personas-año; $p > 0,05$). De modo similar, todos los tipos de valvulopatía analizados se asociaron con mayores tasas de evento combinado del estudio, muerte y hemorragias mayores, si bien la insuficiencia aórtica no alcanzó la significación estadística. En cuanto a los eventos embólicos, ningún tipo de valvulopatía se asoció con mayor riesgo (figura 2).

La tabla 1 del material suplementario muestra los análisis de riesgos proporcionales de Cox univariados para la predicción de cada uno de los eventos del estudio. Tras realizar el ajuste multivariable, se encontró que la presencia de enfermedad valvular significativa era predictora independiente del evento combinado (HR = 1,54; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,22-1,94; $p < 0,001$), muerte (HR = 1,44; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,09-1,91; $p = 0,010$) y hemorragia mayor (HR = 1,85; IC95%, 1,23-2,79; $p = 0,003$). Sin embargo, la presencia de valvulopatía no resultó predictora de ictus/AIT y/o embolia sistémica ($p > 0,05$) (tabla 4A). Por otro lado, tal y como muestra la tabla 4B, la presencia de insuficiencia valvular mitral y estenosis valvular aórtica resultaron predictores independientes del evento combinado, muerte y hemorragia mayor. Finalmente, los análisis de discriminación de los diferentes modelos de regresión mostraron estadísticos C entre 0,71 y 0,80 (véase en detalle la tabla 4A-B).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evalúa la frecuencia de enfermedad valvular y su implicación pronóstica en una cohorte contemporánea de pacientes con FANV que iniciaron tratamiento con ACOD. Se ha podido observar una elevada prevalencia de enfermedad valvular significativa entre estos pacientes y que esta, a su vez, confiere un mayor riesgo de eventos adversos durante el seguimiento. Este registro multicéntrico español es el primero que evalúa la frecuencia y la implicación pronóstica de la

Tabla 4A

Análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de evento combinado, mortalidad total, ictus o AIT/embolia sistémica y hemorragia

	Evento combinado		Mortalidad total		Ictus/AIT/embolia sistémica		Hemorragia mayor	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (por cada 1 año)	1,04 (1,03-1,06)	<0,001	1,07 (1,05-1,09)	<0,001	1,03 (1,01-1,07)	0,048	1,00 (0,97-1,02)	0,891
Mujeres	0,86 (0,66-1,10)	0,230	0,79 (0,58-1,09)	0,150	0,96 (0,57-1,61)	0,959	1,16 (0,77-1,75)	0,470
FA permanente	1,11 (0,88-1,39)	0,388	0,97 (0,73-1,28)	0,805			1,35 (0,90-2,03)	0,149
Hipertensión arterial	1,24 (0,86-1,79)	0,258	1,11 (0,73-1,71)	0,618	1,92 (0,69-5,31)	0,210	1,25 (0,65-2,42)	0,498
Diabetes mellitus	1,36 (1,09-1,69)	0,007	1,37 (1,05-1,79)	0,021	1,56 (0,92-2,65)	0,100		
Hábito tabáquico	1,04 (0,89-1,23)	0,606	1,10 (0,91-1,34)	0,323				
EPOC y/o asma	1,44 (1,09-1,88)	0,008	1,56 (1,13-2,14)	0,006			1,71 (1,07-2,71)	0,024
Ictus y/o AIT previo	1,69 (1,34-2,14)	<0,001	1,54 (1,16-2,05)	0,003	3,86 (2,32-6,40)	<0,001	1,41 (0,89-2,21)	0,138
Enfermedad vascular	1,44 (1,09-1,89)	0,011	1,46 (1,05-2,05)	0,025	0,91 (0,45-1,85)	0,806	1,43 (0,87-2,36)	0,157
Insuficiencia cardíaca	1,54 (1,22-1,96)	<0,001	2,12 (1,59-2,81)	<0,001				
Enfermedad renal crónica*	0,86 (0,68-1,09)	0,209	0,84 (0,63-1,11)	0,216	1,09 (0,65-1,83)	0,736	0,64 (0,40-1,03)	0,067
Neoplasia previa	1,95 (1,51-2,52)	<0,001	2,08 (1,54-2,83)	<0,001	1,07 (0,54-2,15)	0,839	2,51 (1,59-3,96)	<0,001
Hemorragia mayor previa	0,97 (0,70-1,35)	0,862	0,68 (0,45-1,03)	0,069	1,64 (0,89-3,03)	0,110	0,92 (0,49-1,73)	0,805
Valvulopatía significativa	1,54 (1,22-1,94)	<0,001	1,44 (1,09-1,91)	0,010	0,87 (0,47-1,61)	0,661	1,85 (1,23-2,79)	0,003
Hemoglobina (por cada 1 g/dl)	0,85 (0,80-0,91)	<0,001	0,83 (0,77-0,89)	<0,001			0,81 (0,72-0,91)	<0,001
AVK previo	0,99 (0,78-1,28)	0,941	1,02 (0,79-1,33)	0,873				
Antiagregación concomitante	1,04 (0,74-1,48)	0,817	0,95 (0,62-1,46)	0,813	1,17 (0,52-2,62)	0,701	1,07 (0,56-2,04)	0,838
Rivaroxabán	Referencia							
Dabigatrán	0,95 (0,69-1,32)	0,774	1,08 (0,73-1,60)	0,711				
Apixabán	0,99 (0,78-1,28)	0,996	1,17 (0,86-1,59)	0,310				
Edoxabán	1,67 (0,89-3,13)	0,107	1,76 (0,80-3,87)	0,158				
Anticoagulante a dosis reducidas	1,42 (1,10-1,83)	0,007	1,54 (1,12-2,12)	0,007	1,22 (0,69-2,18)	0,461	1,42 (0,88-2,28)	0,147

AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Modelo multivariable de evento muerte/ictus/AIT/embolia sistémica/hemorragia mayor, estadístico C = 0,77 (0,74-0,79).

Modelo multivariable de mortalidad total, estadístico C = 0,80 (0,78-0,83).

Modelo multivariable de ictus/AIT/embolia sistémica, estadístico C = 0,72 (0,67-0,78).

Modelos multivariables de hemorragia mayor, estadístico C = 0,71 (0,67-0,76).

* Tasa de filtrado glomerular estimada por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* < 60 ml/min/1,73 m².

Tabla 4B

Análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de evento combinado, mortalidad total, ictus o AIT/embolia sistémica y hemorragia

	Evento combinado		Mortalidad total		Ictus/AIT/embolia sistémica		Hemorragia mayor	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (por cada 1 año)	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001	1,07 (1,05-1,09)	< 0,001	1,03 (0,99-1,06)	0,055	0,99 (0,96-1,02)	0,844
Mujeres	0,85 (0,66-1,09)	0,199	0,78 (0,57-1,07)	0,125	0,98 (0,58-1,66)	0,966	1,15 (0,76-1,74)	0,497
FA permanente	1,11 (0,88-1,39)	0,379	0,97 (0,74-1,29)	0,847			1,37 (0,91-2,07)	0,129
Hipertensión arterial	1,24 (0,86-1,80)	0,254	1,08 (0,70-1,66)	0,728	1,86 (0,66-5,23)	0,234	1,26 (0,65-2,45)	0,482
Diabetes mellitus	1,36 (1,09-1,69)	0,007	1,39 (1,06-1,82)	0,017	1,56 (0,91-2,65)	0,101		
Hábito tabáquico	1,05 (0,89-1,23)	0,596	1,11 (0,91-1,34)	0,320				
EPOC y/o asma	1,43 (1,09-1,87)	0,010	1,55 (1,13-2,14)	0,007			1,70 (1,06-2,72)	0,027
Ictus y/o AIT previo	1,72 (1,36-2,17)	< 0,001	1,57 (1,18-2,09)	0,002	3,71 (2,24-6,14)	< 0,001	1,44 (0,91-2,28)	0,115
Enfermedad vascular	1,43 (1,09-1,89)	0,011	1,48 (1,06-2,06)	0,023	0,91 (0,45-1,84)	0,796	1,42 (0,86-2,34)	0,170
Insuficiencia cardíaca	1,56 (1,23-1,98)	< 0,001	2,16 (1,63-2,87)	< 0,001				
Enfermedad renal crónica*	0,87 (,69-1,09)	0,218	0,84 (0,63-1,11)	0,226	1,09 (0,65-1,83)	0,728	0,64 (0,40-1,04)	0,077
Neoplasia previa	1,96 (1,52-2,54)	< 0,001	2,12 (1,56-2,88)	< 0,001	1,08 (0,54-2,17)	0,813	2,51 (1,60-3,94)	< 0,001
Hemorragia mayor previa	0,96 (0,69-1,32)	0,782	0,66 (0,44-0,99)	0,049	1,64 (0,89-3,02)	0,108	0,90 (0,48-1,69)	0,758
Insuficiencia mitral	1,50 (1,17-1,94)	0,002	1,49 (1,10-2,02)	0,010	0,52 (0,22-1,21)	0,131	1,64 (1,03-2,63)	0,036
Insuficiencia aórtica	1,29 (0,89-1,89)	0,178	1,46 (0,94-2,27)	0,090	1,67 (0,72-3,84)	0,227	1,18 (0,57-2,43)	0,638
Estenosis aórtica	1,37 (0,95-1,98)	0,097	0,98 (0,61-1,55)	0,914	0,83 (0,25-2,71)	0,759	2,07 (1,13-3,73)	0,017
Hemoglobina (por cada 1 g/dl)	0,85 (0,80-0,91)	< 0,001	0,83 (0,77-0,89)	< 0,001			0,80 (0,72-0,90)	< 0,001
AVK previo	0,99 (0,81-1,24)	0,993	1,03 (0,79-1,74)	0,828				
Antiagregación concomitante	1,03 (0,73-1,46)	0,876	0,95 (0,62-1,46)	0,827	1,22 (0,54-2,78)	0,619	1,03 (0,54-1,96)	0,917
Rivaroxabán	Referencia			0,536				
Dabigatrán	0,96 (0,69-1,33)	0,816	1,07 (0,72-1,59)	0,750				
Apixabán	0,99 (0,77-1,27)	0,932	1,16 (0,85-1,58)	0,358				
Edoxabán	1,64 (0,88-3,07)	0,122	1,70 (0,78-3,74)	0,185				
Anticoagulante a dosis reducidas	1,42 (1,03-1,83)	0,007	1,56 (1,13-2,14)	0,006	1,25 (0,72-2,16)	0,414	1,40 (0,87-2,25)	0,158

AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Modelo multivariable de evento muerte/ictus/AIT/embolia sistémica/hemorragia mayor, estadístico C=0,77 (0,74-0,79).

Modelo multivariable de mortalidad total, estadístico C=0,80 (0,78-0,83).

Modelo multivariable de ictus/AIT/embolia sistémica, estadístico C=0,72 (0,67-0,78).

* Tasa de filtrado glomerular estimada por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* <60 ml/min/1,73 m².

enfermedad valvular en pacientes con FANV fuera del ámbito de los ensayos clínicos aleatorizados, por lo que se consideró que aportaría información relevante desde el punto de vista clínico.

Durante los últimos años, la definición de FA «valvular» ha sido objeto de controversia, y esto probablemente se deba en parte a la gran heterogeneidad de los criterios de exclusión empleados en los diferentes ensayos clínicos realizados con ACOD en pacientes con FA²¹⁻²⁴ (tabla 1). Actualmente, la idoneidad de este término continúa siendo objeto de debate. Así, mientras algunos autores proponen el término alternativo *mechanical and rheumatic mitral atrial fibrillation* para designar a los pacientes para quienes los ACOD no están indicados, la guía europea propone su eliminación para basarse en la valvulopatía específica subyacente, y clasifica las enfermedades valvulares en 2 grupos en función del tipo de anticoagulante oral indicado: el tipo 1 que se refiere a los pacientes con FA y valvulopatía que necesitan terapia con un AVK (estenosis mitral moderada-grave de origen reumático o válvula protésica mecánica) y el tipo 2, a los pacientes con FA y valvulopatía que necesitan terapia con un AVK o un ACOD, teniendo en cuenta el riesgo tromboembólico^{9,10}. Dado que la presencia de enfermedad valvular afecta hasta un 30% de los pacientes con FA, parece lógico que, mientras no haya consenso, se emplee la definición recogida en las guías de práctica clínica^{6,7,10,25}.

La presencia de valvulopatía en los pacientes se asoció con un peor perfil clínico, en consonancia con lo descrito previamente en los subestudios de los ensayos clínicos¹¹⁻¹⁴. De la misma forma, los pacientes de la práctica clínica que presentan alteración

valvular significativa son de más edad y presentan con mayor frecuencia cardiopatía isquémica, antecedentes de hemorragia, insuficiencia cardíaca o deterioro renal que los pacientes sin afección. Es lógico pensar que este perfil contribuye a unas mayores puntuaciones en las principales escalas de riesgo. Sin embargo, no todos los subestudios coinciden. Mientras los pacientes con enfermedad valvular de los ensayos ARISTOTLE y ENGAGE-AF tenían puntuaciones en la escala CHADS₂ significativamente más altas (2,2 frente a 2,1 y 2,9 frente a 2,8 respectivamente; p < 0,001), los estudios RE-LY y ROCKET-AF no consiguieron mostrar diferencias¹¹⁻¹⁴. Del mismo modo, los ensayos no consiguieron mostrar uniformidad en la comparación de la escala HAS-BLED entre estos pacientes. Los ensayos ROCKET-AF y ENGAGE-AF fueron los únicos que lo midieron y ambos muestran diferencias; mientras el estudio ENGAGE-AF revela un mayor riesgo hemorrágico entre los pacientes con enfermedad valvular (2,6 frente a 2,5; p=0,018), el ensayo ROCKET-AF no (2,8 frente a 2,8; p=0,18)^{12,14}. En el presente estudio los pacientes con enfermedad valvular tenían mayor riesgo trombótico y una tendencia a un mayor riesgo hemorrágico que no alcanzó la significación estadística (CHA₂DS₂-VASc, 3,9 ± 1,6 frente a 4,4 ± 1,6; p < 0,001; HAS-BLED, 1,6 ± 0,9 frente a 1,8 ± 0,9; p = 0,060).

La presencia de valvulopatía fue uno de los más importantes predictores independientes de muerte y complicaciones hemorrágicas en esta serie. Por el contrario, no se asoció con un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos, a pesar de que estos pacientes muestran mayores puntuaciones en las escalas de riesgo trombótico. Estos hallazgos están en consonancia, en

general, con los subestudios de los ensayos clínicos, en concreto con el ENGAGE-AF¹⁴. Los pacientes con valvulopatía de los ensayos RE-LY y ROCKET-AF tenían un riesgo similar de ictus/embolia sistémica y muerte, con un incremento del riesgo de hemorragia^{11,12}; y en el ensayo ARISTOTLE, los pacientes con valvulopatía tenían mayor riesgo de ictus/embolia sistémica y muerte, con similitud en los eventos hemorrágicos¹³. Un metanálisis posterior que incluyó los 4 subestudios muestra resultados concordantes con los del presente trabajo¹⁵.

La estrecha relación entre la presencia valvulopatía y la aparición de eventos adversos en el seguimiento hace pensar que el estado de la función valvular se debería tener en cuenta a la hora de estratificar el riesgo y planificar estrategias encaminadas a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Los mecanismos implicados en la asociación de valvulopatía significativa y los diferentes eventos clínicos no están del todo esclarecidos. La FA empeora el pronóstico de los pacientes con cardiopatía valvular grave; además, la enfermedad valvular y la FA interactúan y se perpetúan mutuamente a través de la sobrecarga de volumen-presión y los factores neurohormonales²⁶⁻²⁸. Es por ello que, cuando la disfunción valvular es grave, la FA se puede considerar como un marcador de enfermedad progresiva; lo que debe favorecer la reparación o reemplazo valvular con el objetivo de disminuir la mortalidad en este subgrupo de pacientes que, como se observa en este estudio, se muestra como un importante predictor independiente²⁹. Por otro lado, se conoce la asociación de la estenosis aórtica con la hemorragia digestiva, que se ha establecido como una cuestión relevante por las consecuencias en el deterioro de calidad de vida, los ingresos y el aumento de la mortalidad. Se ha demostrado que la hemorragia de la angiodisplasia en el síndrome de Heyde es consecuencia de los defectos adquiridos del factor de Von Willebrand secundarios a las fuerzas de cizallamiento generadas en la superficie de la válvula aórtica estenótica o calcificada, incluso en grado moderado, que favorecen la proteólisis de estos multímeros³⁰. La consideración durante la estratificación del riesgo de hemorragia de los pacientes que van a iniciar un tratamiento anticoagulante oral es de suma importancia, dada su asociación como predictor independiente de hemorragia. Por esta razón se hace imprescindible modificar los factores de riesgo que favorecen la hemorragia en esta población, tales como el uso de la terapia antiagregante, antiinflamatorios no esteroideos o la hipertensión mal controlada, factores establecidos del aumento del riesgo hemorrágico de los pacientes con tratamiento anticoagulante concomitante³¹.

Limitaciones

Las principales limitaciones de este trabajo derivan de su diseño retrospectivo. Sin embargo, el carácter multicéntrico, el número de eventos registrados y las escasas pérdidas de seguimiento constituyen aspectos reseñables de este estudio. Además, los datos del presente registro se han recogido por cardiólogos previamente entrenados para tal fin y no provienen de bases de datos administrativas o de aseguradoras; lo que da mayor validez a los resultados obtenidos. Por otro lado, hasta el momento, los datos existentes acerca del uso de ACOD en pacientes con FANV en España son escasos, lo que también aporta mayor relevancia a estos hallazgos. Por último, a pesar de que los subestudios de los ensayos clínicos pivotaes mostraron que los ACOD proporcionan una efectividad y una seguridad generales similares en pacientes con FA con y sin enfermedad valvular, el presente estudio no ha podido evaluar estas diferencias debido a la ausencia de un grupo de control tratado con AVK¹⁵.

CONCLUSIONES

En los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACOD, la presencia de enfermedad valvular significativa es frecuente y se asocia con un mayor riesgo de muerte, ictus o AIT/embolia sistémica o complicaciones hemorrágicas. Estos hallazgos no solo confirman los resultados de los ensayos clínicos en este tipo de pacientes, sino que además los expande al ámbito de la práctica clínica real.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La prevalencia de enfermedad valvular en los pacientes con FA incluidos en los ensayos clínicos en los que se ha probado los ACOD es alta.
- Diversos subestudios de estos ensayos clínicos han mostrado una asociación entre la enfermedad valvular y un peor pronóstico, si bien la función valvular no influye en las ventajas de los ACOD en este contexto.
- La evidencia disponible sobre prevalencia y el impacto pronóstico de la enfermedad valvular en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACOD fuera del ámbito de los ensayos es escasa.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACOD en la práctica clínica real tienen una elevada prevalencia de enfermedad valvular.
- La presencia de enfermedad valvular se asocia con un perfil clínico desfavorable y a un mayor riesgo de muerte y complicaciones hemorrágicas mayores, sin diferencias en cuanto a eventos tromboembólicos.
- Los hallazgos de este trabajo confirman los resultados de los ensayos clínicos en pacientes de la práctica clínica real.

ANEXO. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.08.006>.

BIBLIOGRAFÍA

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
- Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran versus warfarin for atrial fibrillation in real-world clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:126-134.

6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:e1–e84.
8. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace*. 2014;16:1720–1725.
9. De Caterina R, Camm AJ. What is «valvular» atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014;35:3328–3335.
10. Lip GYH, Collet JP, De Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:1757–1758.
11. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134:589–598.
12. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3377–3385.
13. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015;132:624–632.
14. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1372–1382.
15. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1363–1371.
16. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611–644.
17. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:1–25.
18. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Circulation*. 2013;127:1052–1089.
19. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–694.
20. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
21. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S–e575S.
22. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–2747.
23. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):546S–592S.
24. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: 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 Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8:651–745.
25. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422–2434.
26. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg*. 2007;84:434–442.
27. Maan A, Heist EK, Passeri J, et al. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2015;115:220–226.
28. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol*. 2013;168:4093–4097.
29. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
30. Anderson RP, McGrath K, Street A. Reversal of aortic stenosis, bleeding gastrointestinal angiodysplasia, and von Willebrand syndrome by aortic valve replacement. *Lancet*. 1996;347:689–690.
31. Hughes M, Lip GYH; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007;100:599–607.