

## Actitud terapéutica en la fibrilación auricular

José M. Lobos Bejarano<sup>a,b</sup>, Luis Egido Flores<sup>b</sup> y Ana Gayo Cano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud Villablanca. Área 1. Madrid.

<sup>b</sup>Grupo de Trabajo SemFYC de Enfermedad Cardiovascular. España.

**La fibrilación auricular es la arritmia crónica más frecuente en los adultos. El tratamiento principal debe incluir la anticoagulación oral a largo plazo en la mayoría de los pacientes, con el fin de reducir la morbimortalidad asociada. Sin embargo, no está tan claro si debe intentarse mantener/recuperar el ritmo sinusal en todos los casos.**

### Puntos clave

- La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente. Alcanza el 5% en personas de 65 años o más; se asocia con un significativo aumento de hospitalizaciones y mortalidad.
- El tratamiento actual de la FA incluye dos aspectos fundamentales: el control de los síntomas clínicos relacionados con la arritmia (palpitaciones, síncope o presíncope, disnea, intolerancia al ejercicio, angina, etc.) y la prevención de la embolia.
- El tratamiento de la FA en sus distintas formas clínicas (paroxística, persistente, permanente o crónica) debe incluir la anticoagulación oral a largo plazo en la mayoría de los pacientes, con el fin de reducir la morbimortalidad asociada al riesgo de ictus u otros fenómenos embólicos.
- No está tan claro si debe intentarse mantener/recuperar el ritmo sinusal en todos los casos (lo que parecería más “fisiológico”) o bien si una estrategia de control de la frecuencia cardíaca puede ser similar en resultados clínicos.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente en los adultos y su prevalencia aumenta con la edad, alcanzando el 5% en personas de 65 años o más. La FA se asocia con un aumento significativo de hospitalizaciones y mortalidad. Desde hace años, está bien establecido que el tratamiento principal de esta arritmia en sus distintas formas clínicas (paroxística, persistente, permanente o crónica) debe incluir la anticoagulación oral a largo plazo en la mayoría de los pacientes, con el fin de reducir la morbimortalidad asociada, principalmente el riesgo de ictus. Sin embargo, no está tan claro si debe intentarse mantener/recuperar el ritmo sinusal en todos los casos (lo que parecería más “fisiológico”) o si una estrategia de control de la frecuencia cardíaca puede ser igualmente apropiada. Varios estudios han intentado responder a esta cuestión en la última década.

### Revisión de la evidencia científica

Se han revisado los ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y aleatorizados publicados hasta junio de 2006 que han comparado una estrategia de control de ritmo frente a control de frecuencia y han incluido variables de valoración principal que incluyeran morbilidad y/o mortalidad, así como control de síntomas. Se han utilizado como descriptores *atrial fibrillation*, *rate control* y *rhythm control*. Se ha revisado la base de datos Medline.

Se han identificado en total 5 ensayos, sólo uno de ellos de gran tamaño con más de 4.000 pacientes (AFFIRM), siendo la aportación del siguiente de 522 pacientes (RACE). En total 5.250 sujetos, de edad media entre 60 y 70 años. Un ensayo (PIAF) contempló el control sintomático y los parámetros de calidad de vida como objetivo primario. Todos ellos se han ido publicando a partir del año 2000 y cabe señalar que por cuestiones obvias (posibilidad o no de cardioversión) el diseño no fue ciego.

De los ensayos analizados, el estudio AFFIRM es el más amplio y el que aporta una mayor evidencia. Los 4.060 pacientes incluidos tenían 65 años o más y algún factor de riesgo adicional de ictus, por tanto eran todos pacientes de alto riesgo (tabla I), muy similares a los de la práctica real en atención primaria. La FA que presentaban no era necesariamente permanente o crónica, sino que en la mayoría se trataba de FA paroxística o persistente (en el 70% el episodio de cualificación duró más de 2 días) que presentaba a criterio del investigador, riesgo elevado de recurrencia y de morbimortalidad asociada.

Los pacientes incluidos en el grupo control de frecuencia recibieron bloqueantes  $\beta$ , diltiazem, verapamilo o digoxina (o combinaciones apropiadas de éstos) para obtener una frecuencia < 80 en reposo y < 110 en 6 min caminando. En el grupo

**Tabla I. Características generales, objetivo primario y resultados principales de los ensayos de control de ritmo frente a control de frecuencia en la fibrilación auricular**

Estudios	Pacientes (n)	Edad media	Duración del estudio	Criterios de inclusión	Pacientes que alcanzaron el objetivo primario			p
					Objetivo primario	Control de ritmo	Control de la frecuencia	
PIAF	252	61,0	1,0	FA persistente (7-360 días)	Mejora sintomática	76/125 (60,8%)	70/127 (55,1%)	0,317
RACE	522	68	2,3	FA persistente o aleteo (duración < 1 año), cardioversión previa (< 2 años) y tratamiento con anticoagulación oral	Compuesto: muerte cardiovascular, ICC, marcapasos, episodio tromboembólico, efectos adversos graves de los antiarrítmicos, hemorragia grave	44/256 (17,2%)	60/266 (22,6%)	0,11
STAF	200	66	1,6	FA persistente (de más de 4 semanas y menos de 2 años), AI > 45 mm, ICC, FE < 45%	Compuesto: mortalidad total, eventos cerebrovasculares, PCR, eventos tromboembólicos	10/100 (10,0%)	9/100 (9,0%)	0,99
AFFIRM	4.060	69,7	3,5	FA paroxística o persistente en sujetos ≥ 65 años con alto riesgo de ictus (ICC, FE < 45% diabetes, AIT o ictus previo)	Mortalidad por cualquier causa	310/2.027 (25,9%)	356/2.033 (26,7%)	0,08
HOT CAFÉ	205	60,8	1,7	Primer episodio de FA persistente (duración 7 días o más, en los últimos 2 años). Edad 50-75 años	Compuesto: muerte, complicaciones tromboembólicas, hemorragia intracraneal o de otra localización	1/101 (1,0%)	4/104 (3,9%)	> 0,71

AI: aurícula izquierda; AIT: accidente isquémico transitorio; FA, fibrilación auricular; FE, fracción de eyección; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; PCR: parada cardíaca recuperada.

**Tabla II. Fármacos utilizados en los grupos de control de frecuencia y de control de ritmo en el estudio AFFIRM**

Pacientes (%)	
<b>Control de frecuencia<sup>a</sup></b>	
Digoxina	70,6
Bloqueante β	68,1
Diltiazem	46,1
Verapamilo	16,8
<b>Control de ritmo<sup>b</sup></b>	
Amiodarona	62,8
Sotalol	41,4
Propafenona	14,5
Procainamida	8,5
Quinidina	7,4
Flecainida	8,3
Disopiramida	4,3

<sup>a</sup>Se incluyen aquí únicamente los utilizados en el grupo control de frecuencia, aunque también podían utilizarse en el otro grupo. Podían ser utilizados de forma combinada entre ellos (generalmente digoxina más cualquiera de los otros tres) según juicio del investigador.

<sup>b</sup>La estrategia de control de ritmo no era excluyente para el uso de fármacos de control de frecuencia.

de control de ritmo podían utilizarse antiarrítmicos clase I y III (tabla II) y eventualmente cardioversión eléctrica. Si se recuperaba el ritmo sinusal, debía mantenerse la anticoagulación por protocolo al menos 4 semanas, y preferiblemente 12. Durante el período de estudio (seguimiento medio de 3,5 años) hubo entrecruzamiento entre ambos grupos, sobre todo desde control de ritmo a control de frecuencia, por el relativamente

común fracaso de los antiarrítmicos (en control de ritmo un 16, 27,3 y 37,5% tras 1,3 y 5 años respectivamente,  $p < 0,001$  para la comparación frente a control de frecuencia).

La estrategia de control de ritmo no fue superior a la de control de frecuencia, incluso se observó una tendencia a mayor mortalidad en los pacientes de control de ritmo a partir del segundo año. La tasa de ictus globalmente fue baja (el 1% anual) y se relacionó sobre todo con la interrupción del tratamiento anticoagulante o valores subóptimos de índice normalizado internacional (INR). En el caso de las hospitalizaciones por cualquier causa, sí se alcanzó significación (80,1 frente a 73%,  $p < 0,001$ ) con un NNT = 14. Esta diferencia fue debida a múltiples causas, incluida la mayor tasa de efectos adversos graves (arritmias ventriculares, parada cardíaca por disociación o bradicardia) relacionada con los fármacos antiarrítmicos (efecto proarritmogénico).

Por lo tanto, la estrategia de control de ritmo no mostró ninguna ventaja en la reducción de mortalidad (objetivo primario) ni en ninguno de los objetivos secundarios preespecificados (tabla III).

En el estudio RACE, aunque con un tamaño menor ( $n = 522$ ), sólo se incluyeron pacientes con FA persistente, en los que había fracasado un primer intento de cardioversión y fueron aleatorizados a control de ritmo (cardioversiones repetidas más antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal) o control de frecuencia. El objetivo primario compuesto no difirió en ambos grupos, si bien, igual que en AFFIRM, hubo un cierto entrecruzamiento entre los grupos como cabía esperar. En otros 3 ensayos más pequeños (PIAF, STAF, HOT CAFÉ) también se ha abordado el control de frecuencia frente a control de ritmo. Ambos se diseñaron como piloto para un estudio más amplio, pero a la vista de los resultados de AFFIRM y RACE no se prolongaron a escala completa.

**Tabla III. Comparación de resultados adversos en las estrategias de control de ritmo frente a control de frecuencia en pacientes con fibrilación auricular**

Estudios	Muertes por cualquier causa (n frecuencia/n ritmo)	Muerte de causa cardiovascular	Muerte no cardiovascular	Ictus	Episodios tromboembólicos	Hemorragias
RACE	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9
PIAF	4	1/1	1	ND	ND	ND
STAF	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11
AFFIRM	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96
HOT CAFÉ	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8

ND: número de eventos no determinado.

En el global de ensayos, la tasa de ictus fue de un 5% para el control de frecuencia y un 6,5% para el control de ritmo mostrando una reducción del riesgo de ictus de un 28% (riesgo relativo [RR]: 1,28; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,98-1,66) próxima a la significación estadística ( $p = 0,08$ ) si bien la población incluida y los criterios de valoración no fueron homogéneos. En algunos ensayos (PIAF y HOT-CAFÉ) se observó una mejoría en los síntomas asociados a la FA favorable al control de ritmo, pero este hecho no se tradujo en los parámetros de calidad de vida. Un análisis detallado de coste-efectividad en los 2 estudios más importantes, AFFIRM y RACE, mostró una clara superioridad del control de frecuencia frente al ritmo, con menor utilización de los recursos sanitarios (número de consultas, visitas a urgencias, necesidad de cardioversión e ingresos hospitalarios).

## Conclusión

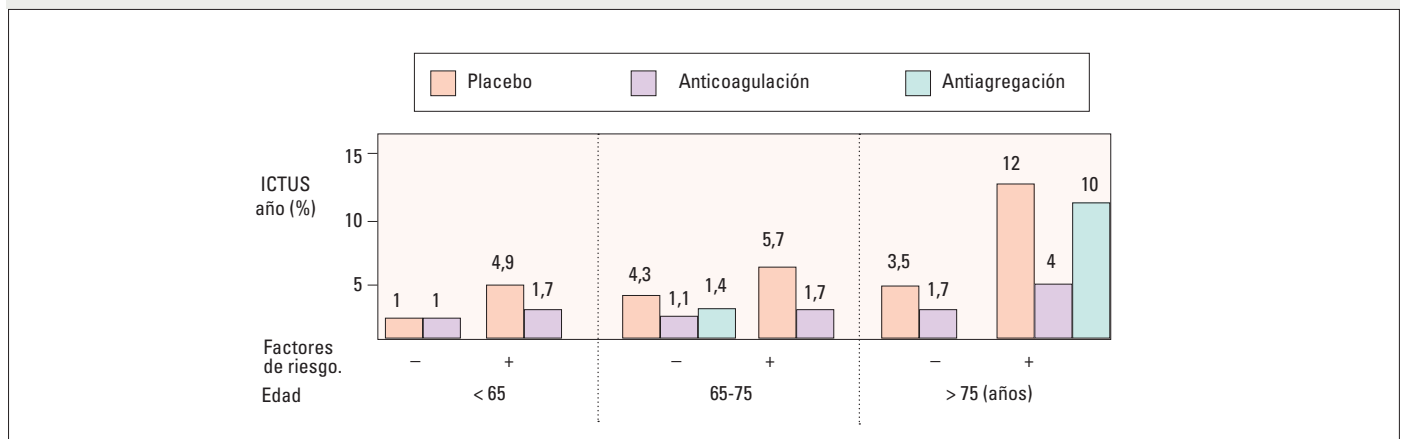
El tratamiento actual de la FA incluye dos aspectos fundamentales: el control de los síntomas clínicos relacionados con la arritmia (palpitaciones, síncope o presíncope, disnea, intolerancia al ejercicio, angina, etc.) y la prevención de la embolia (fig. 1). Un tercer objetivo debe ser prevenir/evitar el deterioro miocárdico (dilatación) relacionado con la FA rápida (taquimiocardiopatía), que aunque se considere una entidad menos frecuente no es menor en importancia. Estos objetivos pueden alcanzarse mediante distintas estrategias, que deben incluir la

anticoagulación a largo plazo en los pacientes con riesgo elevado de ictus (antiagregación en determinados pacientes con menor riesgo o contraindicaciones) para la prevención de la tromboembolia arterial a distancia (ictus u otros fenómenos embólicos sistémicos). Para alcanzar los otros dos objetivos pueden seguirse dos estrategias que no son excluyentes entre sí: *a)* control de la frecuencia cardíaca (60-80 lat./min en reposo y 90-115 lat./min en ejercicio moderado, y *b)* control del ritmo, o lo que es igual, recuperar (e intentar mantener) el ritmo sinusal mediante el uso de fármacos o procedimientos (cardioversión).

Una de las cuestiones que ha quedado aclarada durante los últimos años es que la restauración del ritmo sinusal de manera duradera no es fácil de obtener. La tendencia natural de la FA a autopropagarse es un hecho incontrovertible (la FA "genera" FA) y puede pensarse que si determinadas condiciones clínicas (hipertensión arterial, diabetes, edad avanzada, dilatación auricular, disfunción del ventrículo izquierdo, valvulopatía u otra cardiopatía subyacente) la han producido o desencadenado, mientras esas condiciones persistan, la FA será recurrente, permanente o crónica. Por tanto, una de las cuestiones clave es cuánto tiempo mantener la anticoagulación una vez restaurado el ritmo sinusal, lo cual no tiene una respuesta fácil. Ya que la recurrencia de la FA a menudo es subclínica, parece que si la causa subyacente persiste, el tratamiento debería ser largo (meses o años, tal vez indefinido, mientras persista el riesgo).

El análisis de los estudios publicados no respalda una estrategia de restablecimiento del ritmo sinusal en la mayoría de los

**Figura 1. Tasas de incidencia de ictus en pacientes con fibrilación auricular según edad y factores de riesgo.**



Tomada de Pooled Data Controlled Trial. JAMA. 1999;99:1830.

pacientes con FA, con la excepción de los pacientes que presentan una FA paroxística de comienzo reciente (menos de 48 h) en los cuales la tasa de reversión a ritmo sinusal es próxima al 90% utilizando cardioversión, farmacológica o eléctrica.

La tendencia a la recurrencia de esta arritmia en sus distintas formas clínicas y los significativos efectos adversos de los antiarrítmicos utilizados (alargamiento del intervalo QT, *torsade de pointes*, arritmias ventriculares graves y muerte súbita), sobre todo a largo plazo, así como su limitada eficacia clínica, son en gran parte responsables de esta afirmación. Para la mayoría de los pacientes con FA paroxística recurrente, FA persistente y FA permanente o crónica, una estrategia más sencilla basada en el control de la frecuencia cardíaca en reposo y en ejercicio es equivalente y en algunos aspectos superior al control de ritmo, en términos de morbimortalidad y calidad de vida. En ambas estrategias debe estar presente la anticoagulación a largo plazo, incluso aunque se recupere temporalmente el ritmo sinusal quizás con pocas excepciones en las que exista una causa identificable y tratable (p. ej., tirotoxicosis, FA posquirúrgica, etc.).

En la mayoría de los pacientes con FA persistente, permanente o crónica, que suelen presentar hipertensión arterial, diabetes o enfermedad cardíaca asociada, la estrategia de control de frecuencia como primera elección es la adecuada, salvo que existan síntomas clínicos asociados a la FA que no se controlen de manera satisfactoria. Debe tenerse en cuenta que la FA puede empeorar la función ventricular izquierda a través de varios mecanismos (empeoramiento del llenado diastólico, miocardiopatía relacionada con la taquicardia, etc.). Algunos pacientes especialmente sintomáticos con cardiopatías que dependen mucho de la función diastólica (cardiopatía hipertensiva con hipertrofia grave del ventrículo izquierdo o miocardiopatía hipertrófica) pueden ser buenos candidatos para intentar recuperar/mantener el ritmo sinusal siempre que sea posible, pero la proporción de estos pacientes respecto al total de pacientes con FA es realmente limitada. Debe recordarse que la presencia de una cardiopatía estructural contraindica el uso de la mayoría de antiarrítmicos de clases I y III, con la excepción de la amiodarona (que por otro lado presenta significativos efectos adversos extracardíacos y una importante interacción con los anticoagulantes orales). En el caso de pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural, también una estrategia inicial de control de ritmo parece de elección. Por lo tanto, el juicio clínico sigue siendo de enorme importancia para seleccionar unos y otros candidatos. J

## Errores habituales

- Retirar la anticoagulación prematuramente, aunque se haya recuperado el ritmo sinusal, si el riesgo embólico es alto y la posibilidad de recurrencia es factible a medio plazo.
- No remitir para cardioversión a pacientes sintomáticos con cardiopatías que dependen de la función auricular (cardiopatía hipertensiva [hipertrofia ventricular izquierda grave], miocardiopatía hipertrófica).
- No controlar adecuadamente la frecuencia cardíaca (óptima, por debajo de 80 lat./min en reposo) con los fármacos disponibles, incluyendo la combinación de los mismos (p. ej., digoxina y bloqueante  $\beta$  en dosis bajas o medias).
- Intentar el control de frecuencia sólo con monoterapia (digoxina), para el reposo y el ejercicio.
- Utilizar dosis altas o medias de digoxina en pacientes mayores o comorbilidad (disfunción renal) con un mayor riesgo de toxicidad, con similar efecto terapéutico que las dosis bajas.

## Bibliografía recomendada

- Humpries KH, Kerr CR, Steinbuch M, Dorian P. Limitations to antiarrhythmic drug use in patients with atrial fibrillation. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2004;171:741-5.
- McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med.* 2003;139:1018-33.
- Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet.* 2006;367:262-72.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seven ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:429S-456S.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation (RACE). *N Engl J Med.* 2002;347:1834-40.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Followup Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.