

Cardioversión eléctrica para la fibrilación auricular. ¿Existen aún indicaciones tras el estudio AFFIRM?

Concepción Moro y Antonio Hernández Madrid

Servicio de Cardiología. Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Los pacientes con esta arritmia tienen el doble de mortalidad y un mayor riesgo de ictus. En la pasada década, los arritmólogos pusieron todo su empeño en conocer la etiología y la fisiopatología de esta enfermedad. Como resultado de estas investigaciones surgieron nuevos conceptos sobre el inicio, la perpetuación y el tratamiento de esta arritmia. Sin embargo, hasta el momento, la mayoría de los pacientes eran subsidiarios del tratamiento tradicional: fármacos antiarrítmicos y/o cardioversión eléctrica. La cardioversión eléctrica de la fibrilación auricular persistente es un tratamiento muy efectivo para la restauración del ritmo sinusal, aunque presenta un porcentaje considerable de recurrencias. Muchas de estas recurrencias son la consecuencia clínica del remodelado eléctrico del tejido auricular, con un acortamiento de su período refractario.

Uno de los problemas clínicos al que debemos enfrentarnos cuando hablamos de fibrilación auricular es intentar establecer una clasificación que tenga significado pronóstico y terapéutico. La nueva clasificación clínica de la fibrilación auricular establece que ésta puede ser paroxística (generalmente autolimitada, con episodios de duración inferior a 7 días), persistente (no autolimitada, con una duración superior a 7 días) o permanente, en la que no se realizó cardioversión o se optó por mantener la frecuencia cardíaca, por lo que el paciente permanece en fibrilación auricular de forma crónica. Se sabe que cuando el episodio de fibrilación auricular persistente tiene una duración larga, superior al año, las posibilidades de mantener con posterioridad el ritmo sinusal disminuyen progresivamente.

El enfoque terapéutico de la fibrilación auricular ha sido objeto de estudio en un ensayo clínico publicado

recientemente en *The New England Journal of Medicine*: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) trial¹. El estudio AFFIRM trató de demostrar cuál de las dos estrategias en el tratamiento de la fibrilación auricular era mejor: cardioversión eléctrica y fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal o bien la utilización de fármacos para frenar el nodo auriculoventricular y controlar la respuesta ventricular. Se realizó un estudio multicéntrico aleatorizado en el que se compararon ambas estrategias terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular y alto riesgo de ictus o muerte. El objetivo principal fue la mortalidad total. Participaron en dicho estudio un total de 4.060 pacientes; el 70,8% tenía antecedentes de hipertensión y el 38,2% enfermedad coronaria. Hubo 356 muertes en el grupo de pacientes asignados al grupo para control del ritmo, mientras que en el de control de la frecuencia cardíaca fallecieron 310 (la mortalidad a los 5 años fue del 23,8 y del 21,3%, respectivamente; $p = 0,08$). Requirieron hospitalización más pacientes del grupo para control del ritmo que del grupo para control de la frecuencia cardíaca. También hubo más efectos adversos por los fármacos administrados en el grupo del control del ritmo. En ambos grupos, la mayoría de los episodios de ictus se produjeron en los sujetos que dejaron de tomar warfarina o cuando el coeficiente normalizado internacional (INR) se encontraba en un rango subterapéutico. Los resultados del AFFIRM mostraron que la estrategia basada en el control del ritmo no ofrecía ninguna ventaja en cuanto a la supervivencia sobre el grupo de control de la frecuencia cardíaca.

Estos resultados no resultan sorprendentes, ya que están en consonancia con otros estudios previos sobre este tema. En el estudio PIAF², 252 pacientes con fibrilación auricular persistente (con una duración de al menos 7 días, pero no más de un año) fueron aleatorizados a cardioversión eléctrica (con anticoagulación y amiodarona) o a la estrategia de control de la frecuencia ventricular (con anticoagulación y 90 o 180 mg de diltiazem dos veces al día). Sólo un 10% de los pacientes tratados

Correspondencia: Dra. C. Moro.
Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.
Crta. Colmenar, Km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: cmoro.hrc@salud.madrid.org

Full English text available at: www.revespcardiol.org

para controlar su frecuencia cardíaca se encontraba en ritmo sinusal al cabo de un año, frente a más del 50% de los enfermos del grupo tratado con cardioversión, pero a expensas de un incremento de los ingresos hospitalarios para recardioversiones. Al cabo de un año, los síntomas eran similares, pero la tolerancia al ejercicio fue peor en el grupo de control de la frecuencia. En el estudio RACE³ (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation), publicado simultáneamente con el AFFIRM, también se compararon las estrategias de control de la frecuencia cardíaca con las de control del ritmo (en este caso mediante cardioversión eléctrica) en pacientes con fibrilación auricular persistente. El principal objetivo definido fue el de una combinación de muerte cardiovascular, ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas, hemorragia grave, implantación de marcapasos y efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. La incidencia de estos eventos combinados fue del 17,2% en el grupo de control de la frecuencia cardíaca y del 22,6% en el grupo de control del ritmo ($p = \text{NS}$). Por tanto, la estrategia de control de la respuesta ventricular no está gravada con una mayor morbimortalidad que la estrategia de control del ritmo cardíaco en los pacientes con un perfil de alta tasa de recurrencia de la fibrilación auricular.

¿Cómo debe de cambiar, por tanto, nuestra aproximación al manejo de los pacientes con fibrilación auricular tras la publicación de estos estudios? Se deben tener en cuenta múltiples factores clínicos y también conocer las limitaciones del estudio AFFIRM antes de tomar una decisión. Quizá conviene recordar, en primer lugar, que los pacientes con alto riesgo de recurrencia arrítmica, en los que se ha decidido optar por el mantenimiento del ritmo sinusal, probablemente requieren anticoagulación crónica, más allá de los consejos actuales de consenso de las guías de tratamiento de la fibrilación auricular. En este estudio, un 72% de los ictus ocurrieron en pacientes que no recibían anticoagulación o ésta era subóptima. No debemos olvidar que la mayoría de los pacientes de este estudio presentó más de un episodio de fibrilación auricular. Como hemos comentado previamente, estos pacientes tienen una mayor probabilidad de recurrencia debido al remodelado auricular. En consecuencia, las conclusiones del estudio AFFIRM no pueden extenderse a los pacientes con un primer episodio de fibrilación auricular, sea cual sea su edad. Por otra parte, es necesario destacar otros aspectos limitativos debidos a su diseño; así, algunos centros podrían no haber incluido a pacientes muy sintomáticos para no exponerlos a una aleatorización a control de la frecuencia. Por tanto, los resultados no pueden ser aplicables a pacientes con fibrilación auricular recurrente paroxística muy sintomática. Además, no se incluyeron pacientes jóvenes sin factores de riesgo para ictus; por tanto, los resultados en este grupo de población están fuera del análisis.

Sorprendentemente, se recuerda poco que una gran proporción de pacientes asignados al grupo de control de la frecuencia estaba en ritmo sinusal al final del seguimiento (el 34,6% en la visita a los 5 años frente al 62,6% a los 5 años en el grupo de control del ritmo). Por tanto, las características clínicas de esta cohorte pueden no representar exactamente el pronóstico de los pacientes en fibrilación auricular crónica en los que realizamos control de la respuesta ventricular. Igualmente, no podemos olvidar que hay una diferencia importante en el uso de bloqueadores beta, que es más bajo en el grupo de control del ritmo al inicio (del 21,8 frente al 46,8% en el grupo de control de la frecuencia) y en cualquier momento del estudio (del 49,6% en el grupo de control del ritmo y del 68,1% en el de grupo control de la frecuencia).

Por otra parte, la posible ventaja de mantener a los pacientes en ritmo sinusal probablemente se vea encubierta por los efectos adversos que presentan los fármacos antiarrítmicos utilizados en estos estudios (en el AFFIRM era aceptable, de acuerdo con el protocolo, el empleo de amiodarona, disopiramida, flecainida, moricizina, procainamida, propafenona, quinidina sotalol y combinaciones de estos fármacos). Hace más de una década, Coplen et al publicaron los resultados de un metaanálisis con quinidina. Resultaba evidente que la quinidina era efectiva para la prevención de las recurrencias de la fibrilación auricular, pero con un incremento de la tasa de mortalidad (*odds ratio*, 2,98; $p < 0,05$). Tras el estudio CAST⁴, pocos fármacos antiarrítmicos han demostrado su neutralidad en cuanto a la supervivencia, incluyendo las situaciones de inestabilidad eléctrica, como el infarto de miocardio. La amiodarona es uno de estos fármacos (EMIAT⁵ y CAMIAT⁶). Se incluyó también en el estudio CTAF, en el que se puso en evidencia que era más efectivo que la propafenona y el sotalol para la prevención de las recurrencias de la fibrilación auricular. El estudio CTAF se publicó en el año 2000 y, muy probablemente, el diseño de ambos estudios, AFFIRM y RACE, se hizo con anterioridad a su publicación⁷.

En la lucha contra la fibrilación auricular, recientemente se han empezado a utilizar nuevos agentes cardioprotectores capaces de prevenir el remodelado o modificar los canales⁸. Parece que el calcio intracelular desempeña un papel importante en el remodelado eléctrico, aunque el tratamiento con antagonistas del calcio no siempre ha sido efectivo. Diversos estudios con antagonistas de la angiotensina II (ARA-II) y/o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) han demostrado su efecto positivo en la prevención de los episodios de fibrilación auricular, tanto en humanos como en animales. Pedersen et al investigaron el efecto del trandolapril en la incidencia de fibrilación auricular en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Este fármaco redujo el riesgo de desarrollar fibrilación auricular en un 55%. Un subes-

tudio del SOLVD, recientemente publicado en *Circulation*, constata el beneficio del enalapril para reducir la incidencia de fibrilación auricular en esa población con disfunción ventricular⁹. Los IECA podrían tener un efecto beneficioso debido a su acción sobre la fibrosis en el aparato cardiovascular y la apoptosis. El estudio llevado a cabo por Nakashima et al demostró por primera vez que la angiotensina II contribuye al remodelado eléctrico. En su estudio, el candesartán o el captopril fueron capaces de prevenir el acortamiento del período refractario auricular durante la estimulación rápida, mientras que éste se veía incrementado por la angiotensina II. Estudios más recientes han demostrado la capacidad del losartán para revertir la fibrosis en sujetos hipertensos, independientemente del efecto antihipertensivo, y ha sugerido, en consecuencia, que el bloqueo del receptor tipo I de la angiotensina II se asocia con una inhibición de la síntesis del colágeno de tipo I, así como con una regresión de la fibrosis miocárdica. Otros estudios han evaluado el efecto de fármacos no antiarrítmicos sobre los canales del potasio en el miocito auricular y ventricular¹⁰. Más aún, los datos que se extraen de varios estudios con IECA confirman que el sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña un papel como mediador en el remodelado auricular en la fibrilación auricular.

Por otra parte, no deberíamos olvidar que la ablación con catéter ha mostrado su eficacia en el tratamiento de varias arritmias. Algunos casos de fibrilación auricular podrían ser tratados mediante la ablación de los sustratos de la taquicardia supraventricular y de los focos en las venas pulmonares. En nuestra opinión, las estrategias de tratamiento propuestas tras los resultados de los estudios AFFIRM y RACE no son las óptimas. No hay duda de que se requieren nuevos estudios controlados y aleatorizados, muy probablemente con la combinación de dos fármacos, como antiarrítmicos y no antiarrítmicos, para dar una respuesta definitiva a estas cuestiones. El pretratamiento de los pacientes con fibrilación auricular que van a ser sometidos a cardioversión eléctrica es muy importante y será objeto de una mejora continua.

La lectura inmediata del estudio AFFIRM es que debemos olvidar la cardioversión de la fibrilación auricular, lo cual nos parece claramente erróneo. En su lugar, es necesario establecer nuevas recomendaciones, como: *a)* el control del ritmo puede ser aceptable, dependiendo de las circunstancias clínicas, la edad y los factores de riesgo de embolia; *b)* muchos pacientes con fibrilación auricular persistente continuarán precisando anticoagulación crónica, independientemente de la opción terapéutica; *c)* en pacientes muy sintomáticos, como aquellos con disfunción diastólica o recurrencias intermitentes de fibrilación auricular, el control de la frecuencia puede ser claramente insuficiente y es necesario controlar el ritmo sinusal; *d)* en algunos pacientes de edad avanzada, y especialmente en los que presen-

tan factores de riesgo para ictus, la cardioversión no ofrece ventajas y, por tanto, deben aplicarse preferentemente los resultados del AFFIRM, y *e)* la ablación percutánea de la fibrilación auricular tiene en la actualidad buenas perspectivas, como se reconoce en un editorial y un artículo de publicación reciente en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*¹¹, y puede ser considerada como una opción terapéutica de elección en determinados pacientes con fibrilación auricular paroxística sintomática y recidivante, a pesar del tratamiento médico.

CONCLUSIONES

Los pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular persistente, asintomáticos y con factores de riesgo de embolia son candidatos al control de la frecuencia ventricular y a recibir anticoagulación crónica. La cardioversión eléctrica sigue estando claramente justificada en muchos pacientes jóvenes o de edad media. Aquellos con episodios recurrentes de fibrilación auricular paroxística refractaria a fármacos son candidatos idóneos a la ablación con catéter.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33.
2. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation- Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
4. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
5. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Muñoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
6. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
7. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
8. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Peña G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
9. Vermees E, Tardif JC, Bourassa M, Racine N, Levesque S, White M, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
10. Moreno I, Caballero R, González T, Arias C, Iriepa I, et al. Effects of irbesartan on cloned potassium channels involved in human cardiac repolarization. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:862-73.
11. Villacastín JP. Ablación percutánea de fibrilación auricular. Buenas perspectivas. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:331-2.