

¿La fibrilación auricular aumenta la mortalidad?

JORGE GALPERIN

MORTALIDAD EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR ASOCIADA CON LA CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL

Varios amplios estudios epidemiológicos han investigado el impacto de la fibrilación auricular (FA) sobre la mortalidad. En el estudio de Framingham se evaluó en pacientes con FA durante cuarenta años de seguimiento. Sobre 5.209 sujetos con edades entre 55 y 94 años, 621 desarrollaron FA, a los cuales se les pudo efectuar el seguimiento por períodos prolongados. Mediante un análisis de regresión logística y luego de un ajuste por edad, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad valvular y accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT), se concluyó que la fibrilación auricular fue un marcador independiente de mayor mortalidad, con un *odds ratio* (OR) de 1,5 en hombres y de 1,9 en mujeres. (1)

El estudio MESA (Marshfield Epidemiologic Study Area), (2) desarrollado en Wisconsin, USA, sobre 577 pacientes y 577 controles enrolados entre los años 1991 y 1995, la mortalidad en los que presentaban FA o aleteo auricular fue 7,8 veces mayor a los 6 meses y 2,5 veces mayor al final del seguimiento (media $3,6 \pm 2,3$ años). La conclusión de los autores fue que el aleteo y la FA son predictores independientes de mayor mortalidad tanto precoz como tardía cuando las patologías asociadas son similares.

En un seguimiento a 20 años del estudio Renfrew/Paisley, en Escocia, (3) en el que se enrolaron 15.406 pacientes entre 1972 y 1976, aquellos con FA comprobada en el ECG al ingreso mostraron un incremento significativo independiente de mortalidad por toda causa tanto en las mujeres (RR 2,2) como en los hombres (RR 1,5) en comparación con los que no tenían la arritmia.

En el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), (4) los pacientes con disfunción ventricular izquierda y FA tuvieron un riesgo incrementado de mortalidad y de progresión de la ICC. Los pacientes con FA comparados con los que estaban en ritmo sinusal tuvieron mayor mortalidad por cualquier causa (34% *versus* 23%; $p < 0,001$) y muerte atribuida a ICC (16,7% *versus* 9,4%; $p < 0,001$). En el análisis multivariado, la FA se asoció de manera significativa con mayor mortalidad de cualquier causa (RR 1,34).

Dentro del estudio Framingham se analizó la relación temporal entre FA e ICC y su influencia sobre la mortalidad; se comprobó que en los pacientes con FA, el desarrollo posterior de ICC se asociaba con un incremento en la mortalidad (hombres HR: 2,7, mujeres HR: 3,1). Por otro lado, en los pacientes con ICC que desarrollaron FA se observó un incremento en la

mortalidad (hombres HR: 1,6, mujeres HR: 2,7). Se concluyó que los pacientes con FA o con ICC, que subsecuentemente desarrollan la otra condición, tienen mal pronóstico. (5) Asimismo, se demostró que en los pacientes añosos con ICC y FA la mortalidad se incrementó en un 52% a los 4 años.

Varios grupos han investigado el efecto sobre la mortalidad en pacientes con IAM que desarrollan FA. En el estudio GUSTO III, (6) el desarrollo de FA o aleteo auricular (AA) luego de un IAM aumentó el riesgo de muerte (OR 1,63 - IC 95% 1,31-2,02). En el estudio OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) (7) se demostró que la FA era un predictor independiente de mortalidad a un año en pacientes con IAM a quienes se les había efectuado una angioplastia coronaria dentro de las 24 horas del diagnóstico.

En un estudio epidemiológico en el cual se analizó la asociación de FA con otras comorbilidades en pacientes fallecidos entre 1980 y 1998 se concluyó que la mortalidad se incrementó del 27,6 por 100.000 pacientes en 1980 a 69,8 en 1998 (incremento anual promedio del 5,4%).

Los mecanismos por los cuales la FA puede influir negativamente en los pacientes son varios. En la insuficiencia cardíaca, el aumento de la frecuencia cardíaca, que puede llevar a la miocardiopatía por taquicardia, la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular y la irregularidad de los intervalos R-R pueden favorecer la ICC por la caída de la eyección sistólica. Por otra parte, los pacientes con FA tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos en comparación con pacientes en ritmo sinusal, en quienes su incidencia es baja aun con disfunción ventricular izquierda severa. Es indudable que la asociación de la FA con mayor mortalidad por toda causa y progresión de la ICC reflejaría el hecho de que la FA es un marcador de enfermedad cardíaca más severa. (4)

Los pacientes con hipertensión e insuficiencia cardíaca se encuentran en alto riesgo de desarrollar FA y en ambas condiciones la FA incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y en particular el riesgo de ACV fatal y no fatal. Actualmente, el peso de la evidencia científica sustenta la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el proceso de remodelación cardíaca y desarrollo de FA. La inhibición farmacológica de este sistema ha mostrado que reduce la remodelación y la FA, por lo que el uso de los IECA o de los antagonistas del receptor de AT1 se utilizan cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento de las patologías que facilitan el desarrollo de la FA así como para el tratamiento de ésta cuando está instalada. (8, 9)

MORTALIDAD EN LA FA SOLITARIA

Un grupo francés efectuó un seguimiento de 7.746 trabajadores de 43 a 52 años entre 1967 y 1972. En 1994 se actualizó su estado vital, que pudo determinarse en 6.722 personas; 25 sujetos presentaban FA sin cardiopatía en el momento de la inclusión, el RR asociado de FA idiopática con mortalidad cardiovascular fue de 4,22 ($p = 0,0001$) y de 1,97 para mortalidad total ($p = 0,01$). (10)

Aparentemente, las FA crónicas tienen peor pronóstico que las FA paroxísticas en pacientes con FA solitaria y tienen incrementado el riesgo tromboembólico y la mortalidad luego de diez años de seguimiento.

CONTROL DE LA FRECUENCIA Y CONTROL DEL RITMO, SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD

Para poder evaluar la evolución de pacientes con FA en quienes se optó entre el control de la frecuencia y el del ritmo, en el estudio AFFIRM se llevó a cabo un seguimiento a 3 años y medio en pacientes con FA y factores de riesgo para ACV. Se comunicaron 666 muertes sobre 4.060 pacientes y no hubo diferencias significativas entre el control de la frecuencia y el control del ritmo cuando se efectuó el análisis según la intención de tratar. Sin embargo, cuando se realizó un análisis por tratamiento realmente instituido se comprobó que la presencia de RS se asoció con una disminución del riesgo de muerte (HR: 0,53), lo mismo que con el uso de la warfarina (HR: 0,50). (11)

Asimismo en el estudio CHF-STAT se observó una mortalidad significativamente menor entre los pacientes con insuficiencia cardíaca con FA, que revirtieron a ritmo sinusal con amiodarona en relación con los que no revirtieron.

En el estudio DIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide), sobre 506 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio reciente que presentaban FA o AA se produjo la reversión a ritmo sinusal en el 59% de los que recibieron dofetilida y en el 34% de los que fueron asignados a placebo. La recuperación y el mantenimiento del RS se asoció con una reducción significativa de la mortalidad (RR 0,44; $p < 0,0001$). (12)

Por último, el estudio AF-CHF (Atrial Fibrillation-Congestive Heart Failure) aún en curso, que compara los resultados del tratamiento para control del ritmo *versus* el control de la frecuencia en pacientes con FA e ICC, y que tiene como punto final primario la mortalidad cardiovascular, aportará sus conclusiones a fines de 2007.

FA Y MORBIMORTALIDAD POR ACV

Como es bien conocido, la FA no valvular incrementa el riesgo anual de ACV isquémico alrededor de un 5% y este riesgo es mayor cuando se asocian factores de

riesgo o en la enfermedad valvular mitral reumática. Dado que las embolias de origen cardíaco mayores de 5 mm pueden ocluir una arteria cerebral mayor, (13) los episodios de ACV relacionados con FA por lo general se asocian con invalidez severa permanente y alta mortalidad. (14)

Los pacientes con FA que desarrollan ACV se encuentran en alto riesgo de muerte tanto en la fase aguda del ACV como durante el año subsiguiente. (15)

Varios estudios evaluaron el riesgo para ACV de acuerdo con distintas variables. (16) Un estudio sobre mortalidad en pacientes cubiertos por Medicare hospitalizados mostró que el riesgo de muerte fue aproximadamente el 20% mayor en pacientes con FA para todas las edades y sexo durante cada uno de los tres años estudiados ($p > 0,05$). La incidencia de ACV en individuos con enfermedades cardiovasculares fue el 25% mayor en mujeres con FA ($p < 0,05$) pero sólo el 10% mayor en varones y se señaló que la prevención de FA y el tratamiento de pacientes con FA y enfermedades cardiovasculares asociadas puede disminuir la mortalidad y el ACV así como reducir los costos de salud. (17)

Un estudio finlandés sobre 2.635 pacientes con edad ≥ 75 años, con un primer ACV isquémico mostró un aumento de mortalidad en los portadores de FA tanto a los 28 días como al año del evento (RR = 1,25 a 28 días, 1,41 a 1 año).

En conclusión, los pacientes considerados de alto riesgo deberán recibir tratamiento anticoagulante a menos que esté contraindicado, dado que se ha comprobado que la warfarina disminuye el riesgo de ACV más del 65%. (18) Sin embargo, la utilización de anticoagulantes en la práctica diaria es muy inferior a lo recomendado, (19) a lo que se agrega la dificultad para mantener a los pacientes en rango óptimo de anticoagulación. Un estudio en el mundo real para tratar de determinar la eficacia del tratamiento anticoagulante en 3.891 pacientes con FA crónica no valvular mostró que el 44% recibió tratamiento anticoagulante y de los que lo recibieron, sólo el 48% del tiempo tenían niveles de la RIN dentro del rango terapéutico. El uso de warfarina sólo disminuyó el riesgo de ACV isquémico en un 19%, cifra muy inferior al 65% observado en los ensayos clínicos. (20)

Esto pone de manifiesto la magnitud del manejo inadecuado de la FA crónica por parte de los médicos tratantes y por ello creemos oportuno llamar la atención sobre este punto y resaltar la importancia del tratamiento antitrombótico y no descartar otras opciones en estudio en los pacientes con contraindicaciones para ello y muy alto riesgo (oclusión de orejuela izquierda transcatóter, apendectomía auricular izquierda toracoscópica).

El trabajo del Dr. Labadet y colaboradores (21) publicado en este número es sumamente interesante, ya que nos muestra una tasa alta de mortalidad y de ACV en nuestro país en los pacientes con FA crónica. Los resultados indican, además, un incremento en el

riesgo de ambas situaciones cuando el tratamiento anticoagulante es incorrecto. Los autores postulan que la presencia de disfunción ventricular, la mayor edad y no efectuar tratamiento anticoagulante (A-C) fueron factores independientes de mayor mortalidad. Cabe señalar la subutilización de tratamiento A-C (50%), lo cual coincide con otros estudios. En consecuencia, debemos insistir en su utilización y en el control estricto de los niveles de la RIN para mantenerlos en el rango adecuado (2-3 en general y lo más cercano a 2 en los pacientes añosos).

Otro hecho notable en el estudio de Labadet y colaboradores es la diferencia pronunciada de mayor mortalidad en los pacientes que no recibían tratamiento anticoagulante al ingreso. Aunque no se desprende del estudio, esto podría vincularse al hecho de que los pacientes no anticoagulados que tenían una indicación formal para ello tampoco fueron tratados en forma global con eficiencia durante el seguimiento en relación con aquellos que lo recibían. Es probable que la mortalidad general haya podido ser menor en esa población de pacientes con FA si hubieran recibido un tratamiento óptimo.

Cardiólogos y clínicos no desconocen la importancia de esta arritmia por su relación con la mayor morbimortalidad. El tratamiento adecuado de los factores de riesgo para el desarrollo de FA y el de la ICC con seguridad tendrá un impacto sanitario trascendente. Por otra parte, la experiencia acumulada en los estudios más recientes señala las ventajas del mantenimiento del RS sobre el control de la frecuencia en distintas situaciones en las que se presenta la FA. En ese sentido, pareciera que el uso de los IECA y de los antagonistas de la AT1 contribuyen de manera sustancial al mantenimiento del ritmo sinusal.

Por último, no hay duda acerca de la importancia del tratamiento anticoagulante, realmente efectivo, unido al tratamiento óptimo de las patologías concomitantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
2. Vidaillet H, Granada JF, Chyou PH, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 2002;113:365-70.
3. 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.
4. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Wacławski MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
5. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, 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.
6. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000;140:878-85.
7. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92:1150-4.
8. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705-11.
9. Healey JS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:31-7.
10. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 1999;20:896-9.
11. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
12. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001;104:292-6.
13. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003;349:1015-6.
14. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2002;33:2722-7.
15. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:311-5.
16. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287-92.
17. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229-34.
18. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
19. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2004;164:55-60.
20. Boccuzzi SJ, Stephenson JJ, Kreilick CA. Warfarin utilization and stroke risk in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. Poster presentado en ACC Annual Scientific Session 2005, Orlando, FL.
21. Labadet C, Ferreirós ER, Di Toro D, Cragnolino R, Hadid C, Ruiz N, Blanco P, Kevorkian R, Ciruzzi M, en representación del Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología y de los Investigadores participantes en el Primer Estudio Nacional, Multicéntrico y Prospectivo de Fibrilación Auricular Crónica en la República Argentina. Análisis de sobrevida a los 2 años de seguimiento del Primer Estudio Nacional, Multicéntrico y Prospectivo de Fibrilación Auricular Crónica en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2005; 73:192-200.