

Fibrilación auricular una arritmia y un síndrome

RAMÓN CORBALÁN¹

Atrial fibrillation, an arrhythmia and a syndrome

Atrial Fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia and is highly prevalent in elderly patients. It confers a higher risk for ischemic stroke, heart failure and death. The diagnosis and treatment of AF has been extensively studied and remain under constant revision. This article reviews the recent European guidelines and the advances observed with the introduction of direct oral anticoagulants in the last ten years. This new family of drugs has clear benefits in terms of efficacy and safety compared with traditional vitamin K antagonists. Treatment of most common comorbidities in patients with AF such as advanced age, heart failure, diabetes, renal failure, and others are also analyzed. New therapies for AF will be shortly available.

(Rev Med Chile 2023; 151: 222-228)

Key words: Anticoagulants; Arrhythmias, Cardiac; Atrial Fibrillation; Therapeutics.

¹División Enfermedades Cardiovasculares. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. El autor declara no tener conflictos de interés.

Recibido el 27 de julio de 2022, aceptado el 11 de mayo de 2023.

Correspondencia a:
Ramón Corbalán MD,
División Enfermedades Cardiovasculares
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diagonal Paraguay 362 piso 7,
Santiago, Chile.
corbalan@med.puc.cl

La fibrilación auricular no valvular (FA) es la arritmia más común en los pacientes mayores de 65 años y es un factor de riesgo importante e independiente de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca y muerte. Se conoce que su prevalencia aumenta con la edad llegando a cifras superiores a 10% a los 75 años¹.

La forma más común de FA, relacionada con el envejecimiento, es un proceso de remodelado estructural con depósito de tejido conectivo y fibrosis de la aurícula izquierda (AI), que es seguida por alteraciones de las propiedades eléctricas que facilitan el origen y la perpetuación de la arritmia². La FA suele ser precipitada por un fenómeno inflamatorio. En trabajos previos reportamos que el biomarcador inflamatorio, proteína C reactiva (PCR), junto con un marcador de disfunción endotelial, trombosmodulina soluble, son marcadores de perpetuación o remisión de la arritmia en pacientes con FA reciente³. Con posterioridad

evaluamos predictores de FA postoperatoria de cirugía cardíaca y encontramos que otro factor de disfunción endotelial, la proteína soluble de adhesión celular vascular (sVCAM-1) es también un predictor independiente de FA⁴.

Los pacientes con FA de inicio reciente pueden evolucionar a una recuperación de ritmo sinusal en las primeras 48 horas (FA paroxística) o bien a una perpetuación de la FA (FA persistente). Cuando el médico tratante o el mismo paciente desisten de nuevos intentos de conversión a ritmo sinusal se considera que la FA es permanente. La duda de dejar al paciente con FA o intentar mantención de ritmo sinusal se resolvió con el estudio *Early Atrial Fibrillation Trial* (EAFT), el que demostró mejor pronóstico alejado en los pacientes en quienes se privilegió mantención de ritmo sinusal, siempre y cuando se mantengan con tratamiento anticoagulante oral (TACO)⁵. El riesgo de complicaciones de la FA depende fundamentalmente de los factores

de riesgo asociados.

Para decidir si es o no necesario mantener tratamiento anticoagulante oral se utiliza de preferencia el puntaje CHAD2S2 Vasc, el que incorpora edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y género⁶ (Figura 1). La determinación de biomarcadores de inflamación o daño miocárdico, como también de nuevos índices ecocardiográficos de la función auricular y ventricular izquierda, se han incorporado como eventuales marcadores de nueva FA, recurrencia de la arritmia y de ACV⁷.

Puntaje CHADS Vasc:	Otras comorbilidades
Edad	Insuficiencia Renal
ACV previo	Polifarmacia
Hipertensión	EPOC
Diabetes	Fragilidad
Insuficiencia Cardíaca	Demencia
Enfermedad Vascular	Cáncer
Genero	

Figura 1. Estratificación de riesgo de ACV en pacientes con FA (CHAD2S2 Vasc).

Cuando en la evaluación inicial de una FA se efectúan estudios con imágenes cerebro vasculares, escáner o resonancia nuclear magnética, se ha encontrado que entre 9 y 13% ha tenido un ACV silente⁸.

Tratamiento

Las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología establecen 3 pasos en el manejo terapéutico de una FA reciente⁹ (Figura 2).

1) Evaluar el riesgo de ACV mediante el puntaje CHAD2S2 Vasc para iniciar tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular al ingreso. Esto se aplica en pacientes hombres con puntaje > de 2 y en mujeres con puntaje > de 3. Según consideraciones clínicas se puede iniciar anticoagulación en pacientes varones > de 1 y en mujeres > de 2 puntos.

2) Control de síntomas tratando de regular la frecuencia cardíaca, o los signos de insuficiencia cardíaca si los hubiere. Junto con ello es necesario ver la posibilidad de retorno a ritmo sinusal me-

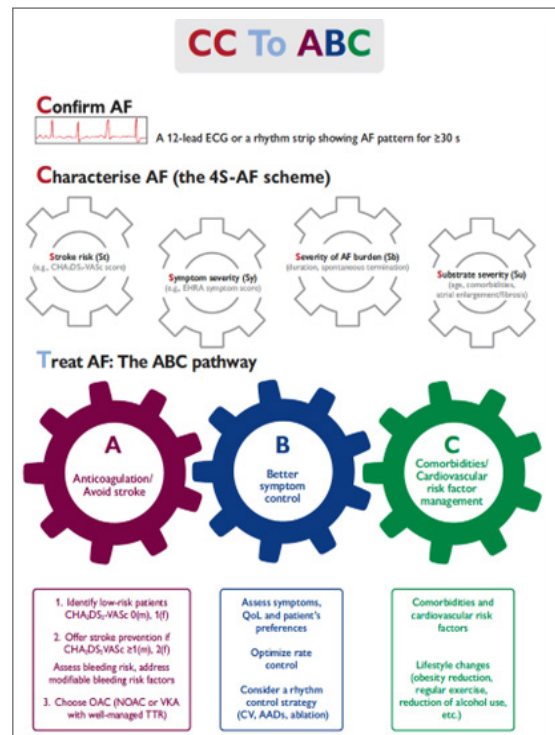


Figura 2. Guías de manejo de FA según Sociedad Europea de Cardiología, 2020.

dante tratamiento farmacológico o cardioversión. Pevio a esta última, es necesario efectuar una ecocardiografía transesofágica para descartar la presencia de trombos en la aurícula izquierda. Cuando los pacientes presentan recurrencias de FA, o son muy sintomáticos, se puede considerar una ablación de venas pulmonares con radiofrecuencia, la que tiene un éxito de 60 a 70%¹⁰. Cuando la ablación es exitosa disminuye también la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca.

3) El tercer paso del tratamiento de la FA es evaluar y tratar simultáneamente las comorbilidades que se asocian en pacientes con FA, ya que la prevalencia de esta arritmia aumenta con la mayor edad¹¹.

Tratamiento anticoagulante oral

Este se ha convertido en el pilar del tratamiento de la FA, ya que es una de las principales causas de ACV isquémico. En la década de 1991-2000 se demostró que el tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K (aVK) disminuye la incidencia de ACV en 60% y que es muy superior a la aspirina¹². A partir de 2008, se introducen

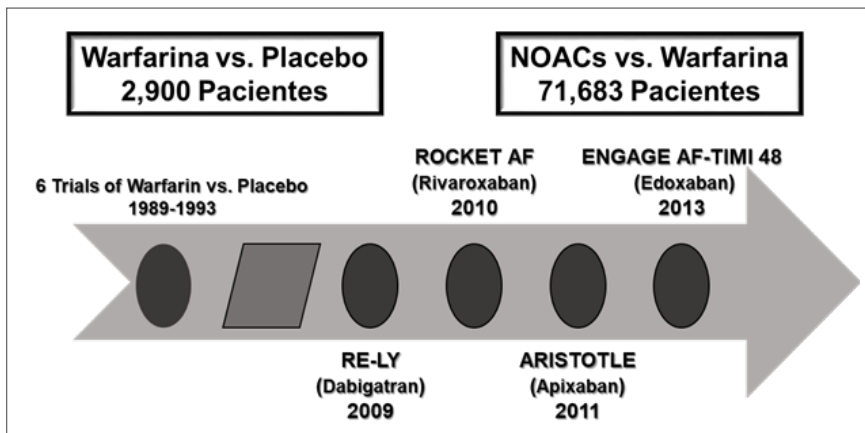


Figura 3. Diagramas de estudios clínicos con anticoagulantes orales.

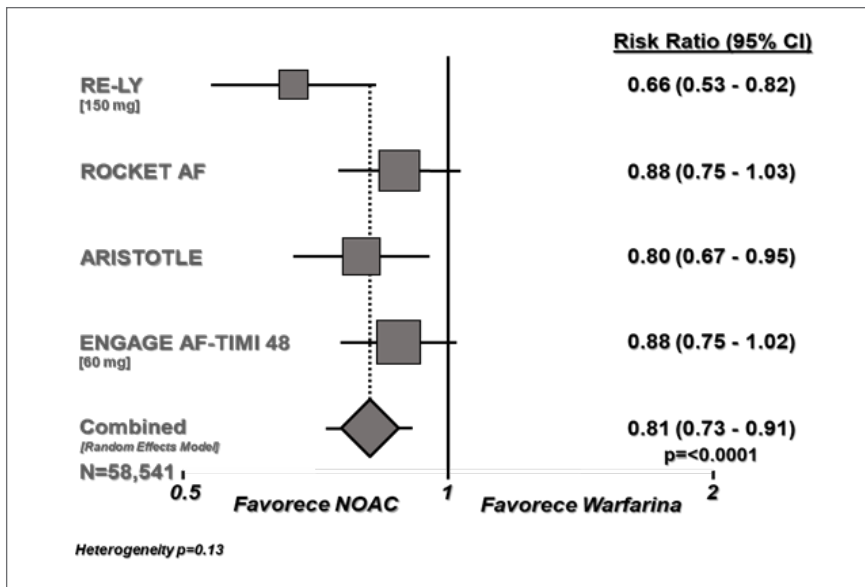


Figura 4. Metaanálisis de la eficacia de anticoagulantes directos versus warfarina.

los anticoagulantes directos (ACOs), ya sea por inhibición de la trombina o del Factor Xa, y se llevan a cabo 4 grandes estudios con más de 70 mil pacientes, en los que se compara su seguridad y eficacia respecto de la warfarina (Figura 3). Un metaanálisis demostró que los ACOs son superiores o no inferiores en eficacia respecto a la warfarina y que tienen una mayor seguridad, especialmente por reducción de hemorragias intracerebrales¹³ (Figura 4). Los 4 grandes estudios, Rely, Rocket, Aristotle y Engage evaluaron dabigatrán (inhibi-

dor directo de la trombina), rivaroxaban, apixaban y edoxaban. Todos ellos se efectuaron con diferentes protocolos, perfiles de riesgo, abierto o doble ciego y como criterio común se puso especial énfasis en un buen control del INR en los pacientes asignados a aVK¹³. La gran cantidad de pacientes reclutados en cada estudio permitió realizar numerosos subestudios con los ACOs. Al comparar la eficacia y seguridad de ACOs vs warfarina en latinoamericanos en el estudio Engage AF encontramos que los pacientes latinoamericanos tienen

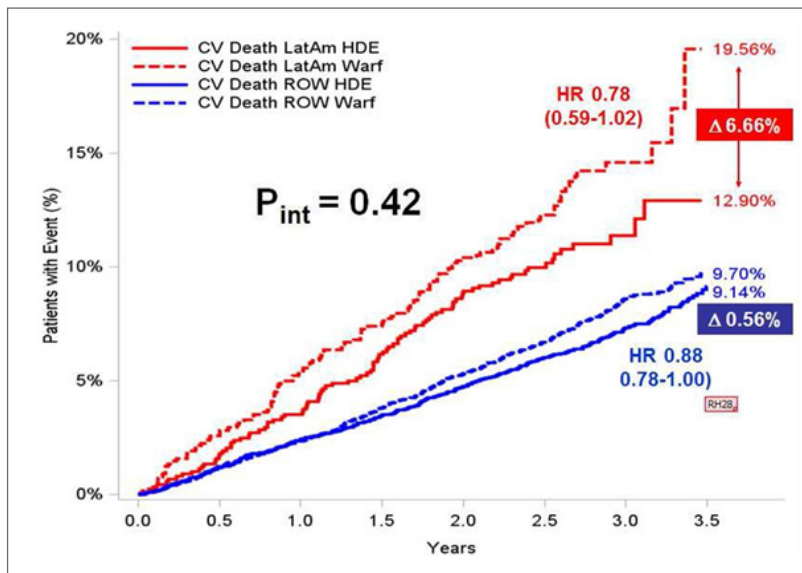


Figura 5. Curvas de Kaplan Meier de supervivencia según tratamiento anticoagulante con Warfarina vs Edoxaban en Latinoamérica comparado con el resto del mundo.

tienen mayor mortalidad cuando se les compara con el resto del mundo. Aún más, encontramos que los pacientes tratados con aVK tenían una mayor mortalidad y riesgos de sangrado que los tratados con el mismo medicamento en el resto del mundo¹⁴ (Figura 5). Falta por clarificar si la mayor mortalidad en nuestro continente se debe a un manejo inadecuado de las comorbilidades o a un mal control de los INRs. En un análisis de los pacientes chilenos reclutados en GARFIELD FA encontramos que solo 35% tenía un promedio de INR satisfactorio¹⁵. Con respecto a comorbilidades utilizamos un puntaje de riesgo modificado del índice de Charlson y comprobamos que la morbilidad aumentaba progresivamente en los puntajes más altos, pero se mantenían las ventajas de los ACOs respecto de aVK¹⁶.

Se han llevado a cabo registros prospectivos multicéntricos que han permitido evaluar los cambios en el manejo de los anticoagulantes en la FA en los últimos años. El Registro Garfield FA incorporó más de 55 mil pacientes seguidos por 5 años consecutivos. Una de las muchas lecciones aprendidas de este registro es la demostración de que los eventos adversos más serios (mortalidad, ACV, sangrados mayores) ocurren dentro de los primeros 4 meses de diagnosticada una FA, para estabilizarse más adelante¹⁷.

Utilizando biomarcadores, edad y condición clínica, se ha diseñado un puntaje más simple, el ABC, que ha tenido buenos resultados en diversos ensayos clínicos^{18,19}.

Comorbilidades

Edad: La edad avanzada es uno de los principales problemas con el tratamiento anticoagulante. La indicación de TACO es progresivamente más baja en la medida que aumenta la edad, ya sea por temor a sangrado, adhesión al tratamiento, fragilidad u otras causas. Los estudios con ACOs reportan una mayor eficacia en prevención de ACVs en pacientes añosos junto a mayor seguridad respecto a sangrado¹⁹ (Figura 6). Por ello los ACOs están indicados en pacientes añosos, poniendo especial atención al índice de masa corporal, función renal y la debida adherencia que puedan tener los pacientes.

Insuficiencia Cardíaca: La FA y la insuficiencia cardíaca (ICC) a menudo coexisten y puede ser difícil establecer cuál de ellas ocurre primero. Esto se explica porque ambas patologías comparten factores de riesgo comunes, mayor activación del sistema simpático y de renina-angiotensina-aldosterona²⁰ (Figura 6). Cuando ambas entidades

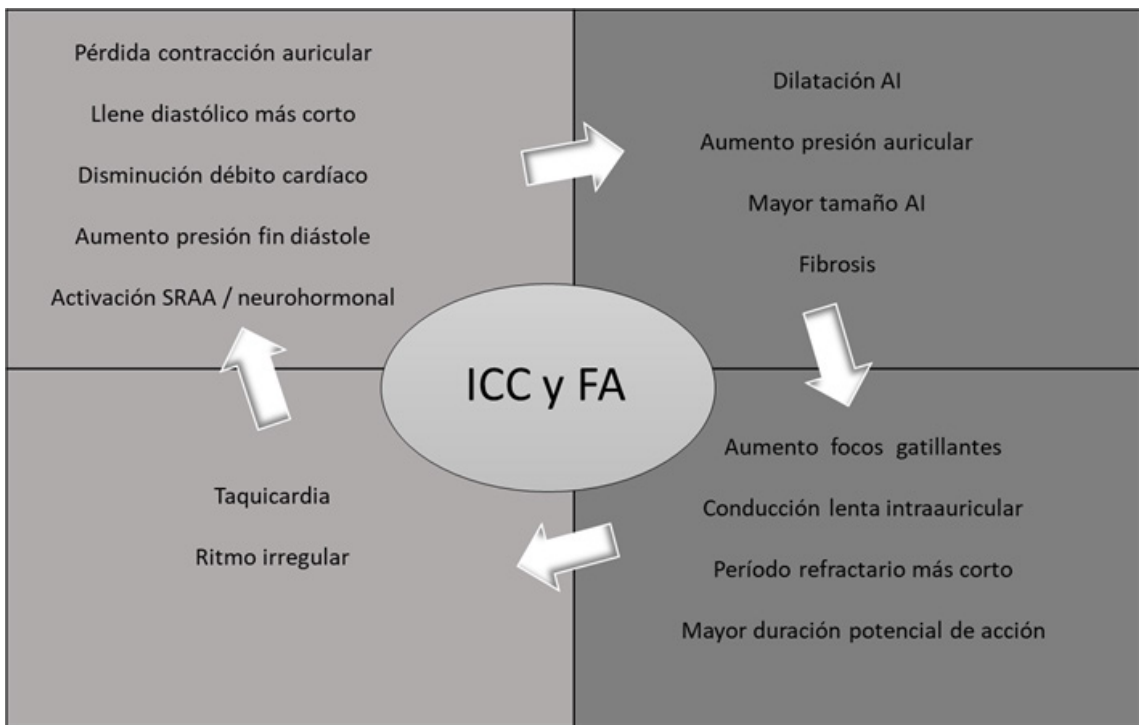


Figura 6. Interacción entre FA e Insuficiencia Cardíaca.

coexisten, el pronóstico es ominoso. De hecho, la ICC es la principal causa de muerte CV en pacientes con FA¹⁶. Se estima que en los pacientes con FA de inicio reciente, 20 a 30% debuta con ICC. Por otra parte, los pacientes con ICC desarrollan FA en 40% en su evolución²¹. La mayoría de los pacientes con FA e ICC tienen una función ventricular preservada y un porcentaje más bajo función ventricular reducida (< 35%)^{22,23}.

Es importante, además, evaluar si estos pacientes tienen antecedentes de cardiopatía isquémica o de cardiopatía dilatada. En el registro Garfield FA encontramos que los pacientes con cardiopatía isquémica tienen mayor mortalidad y una proporción más alta de función ventricular disminuida²⁴.

Diabetes Melitus (DM): Esta patología está fuertemente ligada a FA y su tratamiento con anticoagulantes directos tiene rangos de eficacia y seguridad superiores a los aVKs. Por ser la DM un proceso inflamatorio y proaterosclerótico, los pacientes con DM tienen alta incidencia de FA (40%) y complicaciones²⁵.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal crónica, moderada o grave tienen una mayor incidencia de FA y su asociación tiene

un mal pronóstico²⁶. Los ACOs son superiores en eficacia y seguridad, teniendo la precaución de no prescribir ACOs directos de trombina, los que se eliminan en 80% por el riñón. Los anticoagulantes de cualquier tipo están contraindicados en pacientes en diálisis o con *clearance* de creatinina < a 15% (Figura 7).

Polifarmacia y múltiples patologías asociadas: Estas condiciones son características de los pacientes añosos. En un subestudio del ensayo Engage AF encontramos que este tipo de pacientes tenían mayores eventos médicos y cardiovasculares adversos, pero en todas las condiciones los anticoagulantes directos eran más seguros y eficaces¹⁴.

Nuevas tendencias: La investigación sobre estrategias terapéuticas es permanente. Se ha desarrollado un nuevo tipo de anticoagulantes directos que influyen en el factor XI y XII, los que son más rápidos e igualmente seguros que los ACOs. También existen alternativas no farmacológicas, como la obliteración del cuello de la orejuela izquierda por vía percutánea, estrategia que ha demostrado resultados promisorios respecto a los con anticoagulantes^{26,27}.

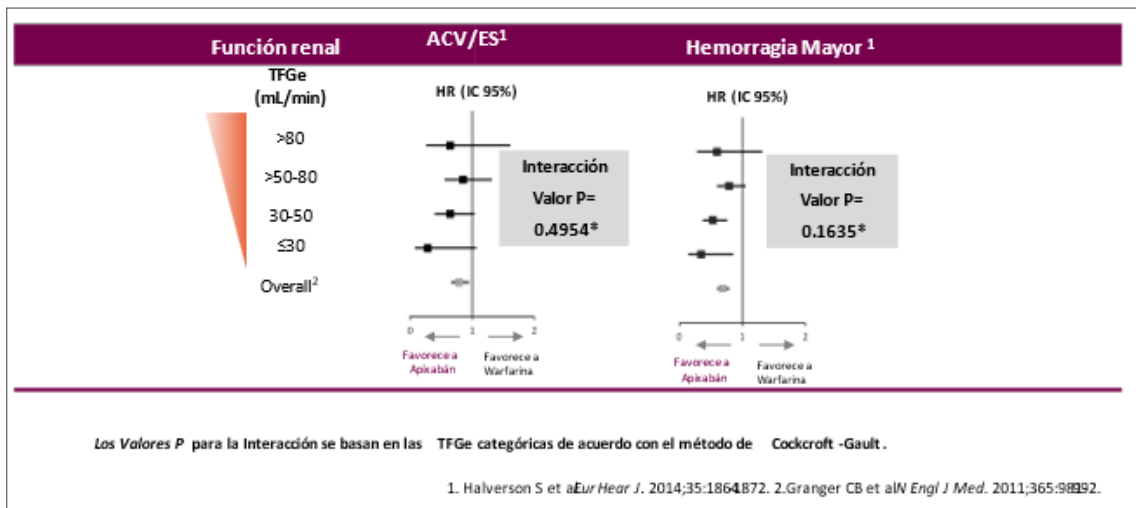


Figura 7. Eficacia y seguridad de anticoagulante directo según función renal y edad >75 años.

Referencias

- Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R, Kannel W B, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98(10): 946-52.
- Markides V, Schilling R. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003; 89(8): 939-43.
- Acevedo M, Corbalán R, Braun S, Pereira J, Navarrete C, Gonzalez I. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia. *Int J Cardiol* 2006; 108: 326-31.
- Verdejo H, Roldán J, García L, Del Campo A, Becerra E, Chiong M, et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post operative atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2011; 150(3): 270-6.
- Kirchhof P, Camm A, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvanet A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators, Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1305-16.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
- Gabrielli L, Corbalán R, Cordova S, Enríquez A, McNab P, Verdejo H, et al. *Echocardiography* 2011; 28: 1104.
- Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer J, Ammann P, Moschovitis G, et al. Relationship of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *J of Am Coll of Cardiology* 2019; 73: 989-99.
- Hindricks G, Tatjana P, Nikolaos D, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2020; 42: 373-498.
- Balla C, Capatto R. Atrial fibrillation ablation in heart failure. *Eur Heart J* 2020; (S E): 50-3.
- Alexander K, Brouwer M, Mulder M, Vinereanu D, Lopes R, Proietti M, et al. ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J.* 2019; 208: 123-31.
- Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
- Ruff CT, Giugliano R, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955-6217.
- Corbalán R, Nicolau JC, Lopez-Sendon J, Garcia-Castillo A, Botero R, Sotomora G, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Latin American Patients With Atrial Fibrillation: The ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Insights from the ENGAGE AF trial. *JACC* 2018; 72(13): 1466-75.
- Corbalán R, Conejeros C, Rey C, Stockins B, Eggers G,

- Astudillo C, et al. en representación del Grupo GARFIELD AF. [Features, management and prognosis of Chilean patients with non valvular atrial fibrillation: GARFIELD AF registry]. *Rev Med Chile* 2017; 145: 963-71.
16. Nicolau A, Corbalán R, Nicolau J, Ruff C, Zierhut W, Kerschnitzki M, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy* 2020; 6: 167-75.
 17. Bassand JP, Aparenteng PN, Atar D, Camm A, Cools F, Corbalan R, et al. Garfield-Af Investigators FT. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol*. 2021; 17(1): 19-38.
 18. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek E, et al; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37(20): 1582-90.
 19. Berg D, Ruff CT, Jarolin P, Giugliano R, Nordio F, Lanz H, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of Stroke, systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019; 139: 760-77.
 20. Patti G, Pecena L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019; 132(6): 749-57.
 21. Santhanakrishnan R, Wang MA, Larson MG, Magnani J, McManus D, Lubitz S, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and viceversa. *Circulation* 2016; 133: 484-92.
 22. Kotecha B, Piccini J. Atrial fibrillation and congestive heart failure: What should we do? *Eur Heart J* 2015; 36: 352-7.
 23. Zafrir B, Lund L, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro M, Coats A, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. A report of 14964 patients in the European Society of heart failure long-term registry. *Eur Heart J* 2018; 39: 4277-84.
 24. Corbalan R, Bassand JP, Illingworth L, Ambrosio G, Camm A, Fitzmaurice D, et al. Clinical outcomes in ischemic versus non ischemic cardiomyopathy with atrial fibrillation. A report from the Garfield AF Registry. *JAMA Cardiol*. 2019 Jun 1; 4(6): 526-48.
 25. Echhoffo-Tchengui J, Schrader P, Thomas L, Gersh B, Kowey P, Mahaffey K, et al. Care patterns and outcomes in atrial fibrillation patients with and without diabetes mellitus. *JACC* 2017; 70: 1325-35.
 26. Kumar S, Lim K, Covic A, Verhamme P, Gale C, Camm A, et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation. *JACC* 2019; 74: 2204-15.
 27. Hsu C, Hutt E, Bloomfield D, Gailaniet D, Weitz J, et al. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *JACC* 78: 625-31.
 28. Nielsen-Kudsk J, Korsholm K, Damgaard D, Valentin J, Diener H, Camm A, et al. Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2021; 14(1): 69-78.
 29. Kasper K, Valentin D, Domgart D, Diener H, Camm A, Landmesser U, et al. Clinical outcomes of left atrial appendage occlusion versus direct oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and prior ischemic stroke: A propensity-score matched study *Int J Cardiol* 2022; 30: S0167-5273(22)01019-1.