

Fibrilación auricular: ¿debe seguir intentándose la reversión a ritmo sinusal luego de los resultados de los estudios RACE y AFFIRM?

Agonista

JORGE GALPERIN

La reversión a ritmo sinusal de una fibrilación auricular (FA) permitiría disminuir los síntomas, mejorar la capacidad funcional, disminuir los eventos tromboembólicos, discontinuar el tratamiento anticoagulante en el largo plazo, mejorar la calidad de vida y la sobrevida si el ritmo sinusal (RS) puede mantenerse. El concepto básico de revertir y tratar de mantener en RS a los pacientes con FA se ha mantenido durante décadas. La confrontación con la estrategia de controlar la respuesta ventricular se ha desarrollado en estos últimos años en varios estudios que incluyeron más de 5.000 pacientes. AFFIRM fue un estudio clínico aleatorizado en pacientes con FA y alto riesgo para accidente cerebrovascular (ACV) o muerte, incluidos pacientes con FA paroxística o persistente. (1)

De 7.401 pacientes seleccionados, sólo se incluyeron 4.060 y éstos debían asignarse al control del ritmo o de la frecuencia. Muchos pacientes muy sintomáticos podrían no haber sido incluidos para no exponerlos a una aleatorización a control de la frecuencia. Además no se incluyeron pacientes jóvenes sin factores de riesgo para ACV. En relación con el estado del ritmo al final del seguimiento, el 34,6% del grupo de control de la frecuencia estaba en RS y el 62,6% en el grupo de control del ritmo. Por lo tanto, las características clínicas de esta cohorte pueden no representar exactamente el pronóstico de los pacientes con FA crónica en los que realizamos control de la respuesta ventricular. Igualmente, no podemos olvidar que hubo una diferencia importante en el uso de bloqueantes betaadrenérgicos, que fue menor en el grupo de control del ritmo al inicio del estudio (21% *versus* 46,8% en el grupo de control de la frecuencia).

En el estudio holandés (RACE), que incluyó 522 pacientes con FA o aleteo auricular persistente recurrente, se vio que en el momento de la ocurrencia del punto final primario (mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, tromboembolia, sangrado, necesidad de marcapasos o efectos adversos de antiarrítmicos), 29 pacientes (28%) estaban en RS y 75 pacientes (72%) en FA. La mayoría de los pacientes con eventos tromboembólicos (73%) tenían FA en el momento del evento; 20 de los 21 episodios de sangrado se produjeron durante el tratamiento anticoagulante, en 17 de ellos con una RIN mayor de 3. Al final del estudio

sólo el 39% de los pacientes en el grupo de control del ritmo estaban en RS. Probablemente, con tratamientos más efectivos para el mantenimiento del RS se hubiera podido reducir la morbimortalidad. (2)

En este estudio sólo se incluyeron pacientes que habían tenido recurrencias de FA luego de por lo menos una cardioversión previa; por lo tanto, la conclusión de que el control de la frecuencia es una alternativa comparable al control del ritmo no puede aplicarse necesariamente a pacientes vistos por primera vez con FA.

Los autores concluyen que el control del ritmo puede estar indicado en pacientes sintomáticos con FA persistente y que en ellos la cardioversión en combinación con profilaxis antiarrítmica es una de las primeras opciones.

En el estudio STAF, cuyo punto final primario fue una combinación de muerte, resucitación cardiopulmonar, eventos cerebrovasculares y embolia sistémica, 18 de los 19 pacientes que alcanzaron este punto estaban en FA y sólo en uno se produjo en RS ($p = 0,049$) (ACV dos días después de una cardioversión eléctrica [CVE]). (3)

Hubo también más hospitalizaciones en el grupo del control del ritmo debido a repetidas cardioversiones y a controles por el riesgo potencial de proarritmia al comienzo del tratamiento. En este estudio, también el mantenimiento del RS fue bajo, con un 23% a los 3 años. En consecuencia, la falta de demostración de superioridad de control del ritmo sobre control de la frecuencia podría deberse a que el mantenimiento del RS no se pudo lograr en el largo plazo.

Esto no se vio en el estudio AFFIRM, en el que sí se consiguió mantenimiento del RS en el 60% de los pacientes, pero en este estudio se incluyeron pacientes con FA paroxística y el 54% de los pacientes estaban en RS en el momento de la aleatorización.

En el STAF se excluyeron pacientes con FA paroxística y todos estaban fibrilados en el momento de la aleatorización.

En el estudio PIAF, que aleatorizó 252 pacientes con FA persistente se observó mejor tolerancia al ejercicio en el grupo del control del ritmo. (4)

Es importante señalar que en el estudio canadiense de Roy y colaboradores se vio la superioridad de la amiodarona respecto de la propafenona y el sotalol en

el mantenimiento del RS en pacientes revertidos de FA persistente. (5)

Por otra parte, la posible ventaja de mantener a los pacientes en RS probablemente se vea encubierta por los efectos adversos que presentan los fármacos antiarrítmicos utilizados en estos estudios (en el AFFIRM eran aceptables, de acuerdo con el protocolo, el empleo de amiodarona, disopiramida, flecainida, moricizina, procainamida, propafenona, quinidina, sotalol y combinaciones de estos fármacos).

En el subestudio del AFFIRM se vio que la amiodarona es superior a las drogas clase I (al año el tratamiento fue eficaz en el 62% de los pacientes del grupo amiodarona y en el 23% de los que recibieron fármacos de clase I ($p < 0,001$). También al año, al comparar amiodarona con sotalol, el porcentaje fue del 60% para la amiodarona y del 38% para el sotalol ($p = 0,002$). Por otro lado, la mortalidad en los que se asignaron para recibir amiodarona contra los que fueron a fármacos de clase I fue de 10/26 ($p = 0,008$) y en amiodarona contra sotalol fue de 15/24 ($p = 0,081$). Esta conducta se aplicó aun en pacientes cuidadosamente elegidos para tener el menor riesgo posible de efectos adversos para cualquiera de estas terapéuticas. (6)

En la Argentina tenemos una amplia experiencia con la amiodarona y hemos efectuado un estudio multicéntrico en el que pudimos ver que administrándola por vía oral conseguimos revertir a más del 50% de los pacientes con una duración de la FA menor o igual a un año. (7) En otro trabajo hemos mostrado que los pacientes que revierten farmacológicamente se pueden mantener en RS en el largo plazo con una dosis de mantenimiento de amiodarona de 200 mg/diarios, (8) hecho no logrado en los estudios antes mencionados. Los que requirieron CVE también se mantuvieron en RS aunque en un porcentaje menor.

Hemos iniciado un estudio en el cual luego de la reversión farmacológica o eléctrica y tres meses de mantenimiento en RS con amiodarona, los pacientes serán aleatorizados a continuar con amiodarona o a utilizar placebo, teniendo en cuenta que en ese período se habría conseguido revertir el remodelado auricular para poder mantener en RS a más del 40% de los pacientes sin necesidad de tratamiento antiarrítmico de largo plazo. Se sabe que alrededor del 25% de los pacientes revertidos y dejados sin antiarrítmicos luego de la reversión se mantienen en RS al año. (9)

Veamos quiénes no estuvieron representados en los estudios que son motivo de esta controversia:

1. Pacientes con riesgo tromboembólico bajo o moderado.

2. Pacientes con FA persistente de primera vez.

3. Pacientes con insuficiencia cardíaca. Éstos se están incluyendo en el estudio AF-CHF y sus resultados se conocerán en el año 2006.

4. Los pacientes sintomáticos probablemente no se consideraron pasibles de aleatorización al control de la frecuencia y, por lo tanto, no habrían sido incluidos por algunos investigadores, según comentan Wise y colaboradores en la discusión del estudio AFFIRM.

En los pacientes recién enumerados consideramos que se debe tratar de revertirlos y mantenerlos en RS mientras sea posible. En caso contrario, evaluar otras opciones (control de la frecuencia y tratamiento antitrombótico, tratamientos no farmacológicos).

También podemos extraer de lo antes expuesto que:

1. Revertir y mantener el RS utilizando distintos antiarrítmicos puede ser equivalente a controlar la frecuencia cardíaca.

2. La FA de mayor duración tiene menor posibilidad de ser revertida y mantener el RS.

3. La reversión farmacológica con amiodarona mostró en un subgrupo de la población mayor posibilidad de mantenimiento del RS en el largo plazo.

4. El subestudio del AFFIRM mostró mejor eficacia de la amiodarona que los fármacos de clase I y del sotalol para el mantenimiento del RS (como ocurrió en el estudio canadiense), así como menor mortalidad. Es probable que si se hubiera utilizado amiodarona en todos los casos de riesgo aumentado de tromboembolia se podría haber encontrado un resultado mejor para el grupo de control del ritmo en relación con el del control de la frecuencia.

5. Los pacientes que tuvieron eventos en general estaban en FA en los estudios de FA persistente.

No tenemos pruebas de que no sea adecuado, luego de estos estudios, suspender la anticoagulación después de varias semanas posreversión de la FA, según dicen las guías.

Sabemos por los diferentes estudios que los pacientes que se mantienen en FA requieren tratamiento antitrombótico permanente. Diferentes estudios, entre ellos uno de nuestro país, han mostrado la falta de seguimiento del tratamiento antitrombótico en más del 50% de los casos en los pacientes que tenían indicación para ello y, dado que esto se efectuó en centros de importancia, es muy probable que a nivel país esta cifra sea mucho mayor. Por otro lado, también se vio la dificultad en mantener la RIN en los rangos adecuados, teniendo por lo tanto mayor riesgo de hemorragia o de trombosis.

Como hemos visto, los pacientes con FA de corta duración tienen mayores posibilidades de revertir y mantener el RS. Si no los revertimos, a medida que pasa el tiempo las posibilidades de hacerlo disminuyen, por lo que la decisión de controlar la frecuencia haría más difícil la posibilidad posterior de tratar de controlar el ritmo.

Con los antiarrítmicos actuales hay efectos colaterales, pero éstos son bajos con dosis bajas. Consideramos que si los pacientes se mantienen en RS, en el futuro

podrían beneficiarse con nuevas drogas con menos efectos colaterales y aun mayor eficacia que las actuales.

Las conclusiones de los trabajos que compararon el control del ritmo y el control de la frecuencia son que tanto el control de la frecuencia como el control del ritmo son terapias perfectamente aceptables. Sin embargo, en mi opinión, no debe concluirse que en todos los pacientes se debe comenzar con el control de la frecuencia.

¿Quiénes podrían elegir entre control del ritmo o de la frecuencia?: los pacientes con alto riesgo tromboembólico (CHADS 2 mayor o igual a 3 puntos); sin síntomas, que han recidivado de un primer intento de reversión y mantenimiento de ritmo sinusal, en quienes probablemente sería conveniente mantener la anticoagulación de largo plazo aunque recuperen el RS. En éstos habría que analizar en detalle la situación con el paciente para decidir si continuar intentando mantenerlo en ritmo sinusal o controlar la frecuencia.

Por lo tanto, considero que la actitud inicial adecuada sería tratar de revertir y mantener en ritmo sinusal también a estos pacientes. Si no es posible hacerlo, controlar adecuadamente la frecuencia y efectuar tratamiento antitrombótico. Los pacientes que revirtieron y tienen otras indicaciones para anticoagulación pueden seguir anticoagulados. Los pacientes que tienen recidivas frecuentes o no toleran el tratamiento antiarrítmico, también pueden optar por el control de la frecuencia cardíaca.

Sin excepción, todos los pacientes deberán efectuar en forma sistemática el tratamiento adecuado de su patología de base, que favorece la reversión del remodelado de la aurícula (y del ventrículo cuando existe), con mejor posibilidad de mantener el ritmo sinusal normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. Atrial Fibrillation Follow-up 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.
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
3. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
4. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
5. 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.
6. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-9.
7. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:341-50.
8. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, et al. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts long-term sinus rhythm maintenance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003;8:179-86.
9. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-16. Erratum in: *Circulation* 1991;83:714.