

Antagonista

CARLOS LABADET

Los resultados de los estudios AFFIRM y RACE fueron largamente esperados por la comunidad cardiológica y, de acuerdo con sus conclusiones, podemos plantear la terapéutica dirigida al control de la frecuencia cardíaca como la estrategia de primera elección, al menos para un gran número de pacientes con fibrilación auricular (FA). (1, 2)

Pros y contras de los estudios AFFIRM y RACE

AFFIRM fue un estudio, aleatorizado, prospectivo, comparativo entre dos estrategias: control de frecuencia y el control del ritmo en fibrilación auricular. Conseguió reclutar un número muy importante de pacientes con FA (más de 4.000). El punto final primario fue mortalidad total y el secundario fue una combinación de eventos. El trabajo comprendió una población de relativo bajo riesgo, con edad de 69 años, un tercio con su primer episodio y las tres cuartas partes con función ventricular normal por ecocardiograma.

En la rama de control del ritmo se permitió el uso de antiarrítmicos según decisión del investigador. Aunque un subestudio que aleatorizó sotalol, amiodarona y drogas de clase I confirmó la mayor eficacia en mantener ritmo sinusal con amiodarona por sobre las demás drogas antiarrítmicas.

El seguimiento promedio fue mayor de tres años y los resultados mostraron ausencia de diferencias en mortalidad con ambos esquemas. Incluso luego de dos años, las curvas de mortalidad tuvieron una tendencia a separarse a favor del control de la frecuencia. Al analizar el impacto de ambas estrategias en diferentes grupos predefinidos en el estudio, se evidenciaron mayores ventajas del control de la frecuencia en los pacientes mayores de edad, hipertensos, con cardiopatía isquémica o en aquellos sin insuficiencia cardíaca. Un elemento importante de los pacientes asignados a esta estrategia consistió en que en todos ellos se debía alcanzar el control correcto de la respuesta ventricular, variable no siempre bien definida en otros estudios. El tratamiento anticoagulante se indicó en más del 90% de los pacientes y la tasa de *stroke* isquémico fue muy baja (1% por año)

Un aspecto no positivo del estudio fue que, según los criterios de inclusión, el paciente ingresaba sólo si era elegible para ambas estrategias. Por lo tanto, pudo existir el sesgo de excluir aquellos casos con FA con más compromiso clínico en los que el médico consideró que deberían continuar en ritmo sinusal y en los que el control de la frecuencia no era lo más apropiado.

El estudio europeo RACE incorporó 569 pacientes entre ambas estrategias, pero los criterios de inclusión apuntaron a enrolar una población con patología

más severa. La FA tenía que ser persistente y recurrente, con hasta dos cardioversiones en el último año. Por esta razón la edad fue algo mayor, la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue el doble y la de valvulopatías el triple con respecto a la población del estudio AFFIRM. El punto final primario estuvo formado por un conjunto de eventos (muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, embolia y sangrados)

Las curvas de supervivencia, al igual que en el AFFIRM, fueron similares, incluso con la misma tendencia hacia una mortalidad menor en el grupo con control de frecuencia a los dos años de seguimiento.

El control de la frecuencia es mejor que el control del ritmo

A la lista de ventajas del control de la frecuencia ya conocidas (facilidad de administración, costos, etc.) tendremos que agregar las que nos aportan estos dos grandes ensayos aleatorizados:

1. *Un número menor de internaciones*

Estos trabajos, al igual que otros previos como el PIAF, confirman que intentar mantener el ritmo sinusal se acompaña de más internaciones, principalmente por las recurrencias de episodios sintomáticos de FA, necesidad de cardioversiones, tratamiento de las complicaciones, etc. (1, 2, 3)

2. *Menos efectos colaterales de las drogas antiarrítmicas*

En los estudios AFFIRM y RACE, el grupo con control del ritmo presentó, significativamente, más efectos adversos, tanto cardíacos como extracardíacos producidos por las drogas antiarrítmicas.

3. *Calidad de vida similar*

Estos datos se presentaron en forma de resumen y se publicaron parcialmente en el artículo original. Otros autores tampoco apreciaron diferencias en este punto.

4. *Costos menores*

Se deducen de la fácil implementación de esta terapia, con menos internaciones, menos fármacos. Los análisis del AFFIRM en este aspecto todavía no se presentaron.

5. *La "desventaja" de la anticoagulación con el control de la frecuencia*

En el estudio AFFIRM, la incidencia de *stroke* isquémico fue muy baja con la terapéutica instituida en el grupo control de frecuencia (alrededor del 1%/año), con una incidencia similar en el grupo con con-

trol del ritmo, donde el 80% de los pacientes con eventos embólicos habían abandonado la anticoagulación o el nivel de RIN era menor de 2. Por lo tanto, la "ventaja" de no anticoagular a quien se intenta mantener en ritmo sinusal se perdería por la necesidad de indicar anticoagulantes a quien presente factores de riesgo embólico, es decir, la mayoría de los pacientes con esta arritmia. El 75% de los episodios embólicos ocurrieron en aquellos que presentaban ritmo sinusal en los controles, lo cual implicaría un origen no cardíaco de la embolia o, más probablemente, episodios de FA subclínicas autolimitadas. Esta información seguramente nos obligará a redefinir a qué llamamos un mantenimiento eficaz del ritmo sinusal.

Se puede argumentar que la incidencia de *stroke* fue muy baja en el grupo control de la frecuencia, lo cual en parte se explicaría por la inclusión de muchos pacientes con formas paroxísticas. No obstante, la distribución de los factores de riesgo embólicos y la incidencia de sangrado cerebral fue la esperada para estos pacientes (0,3%/año) y fueron similares en ambos grupos.

El estudio RACE tampoco mostró diferencias en la incidencia de *stroke* y también comunicó una incidencia mayor en quienes habían suspendido la terapia anticoagulante.

En conclusión, la indicación de anticoagulación se expandirá, a partir de estos estudios, a quienes se intenta mantener el ritmo sinusal y presenten claros factores de riesgo para embolia, neutralizando la aparente ventaja del control de ritmo y favoreciendo la adopción, por parte del médico tratante, del control de la frecuencia.

6. *Y lo más importante: el pronóstico no es peor que intentar mantener el ritmo sinusal*

Tomando una población de bajo riesgo (AFFIRM) y otra de mayor riesgo (RACE), ambas coinciden en no mostrar diferencias en sobrevida entre ambos grupos. Las curvas de ambos estudios son divergentes entre ambas terapéuticas y siempre a favor del control de la frecuencia. Otros trabajos en menor escala como el STAF también tuvieron resultados similares en este punto. (4)

Si el pronóstico es el mismo, la pregunta que deberíamos formularnos sería:

¿El ritmo sinusal es perjudicial o las medidas que indicamos para mantenerlo son ineficaces y/o potencialmente peligrosas?

El problema se encuentra, sin duda, en la segunda parte de la pregunta. Estos grandes estudios comparan dos estrategias que cuentan con herramientas muy dispares. Mientras que el control de la frecuencia es altamente eficaz en lograr su objetivo (menos del 5% requieren terapias no farmacológicas), el control del ritmo, *tal como lo conocemos hoy*, es muy ineficaz, con cifras bajas de mantenimiento en ritmo sinusal. La

utilización más amplia de amiodarona, basada en su mejor perfil antiarrítmico, como sugieren varias publicaciones internacionales, entre ellas las del grupo nacional GEFACA, podría mejorar estas estadísticas pero persisten dudas acerca de su eficacia y seguridad en el muy largo plazo, ya que los pacientes con FA pueden ser tratados por décadas. (5)

Por todo esto, es posible que el desarrollo de terapias no farmacológicas, mediante ablación por catéter o novedosas técnicas ablativas por minitoracotomía, más efectivas en mantener el ritmo sinusal se expandan con este objetivo. (6-8)

¿En quiénes aplicamos las enseñanzas de los estudios AFFIRM y RACE?

El control de la frecuencia debería ser de elección en los pacientes con FA asintomática u oligosintomáticas, cuyas manifestaciones clínicas se toleran bien y la frecuencia ventricular se controla fácilmente con fármacos, especialmente cuando el paciente es añoso. En este grupo entraría la mayor parte de la población con FA.

Si es el primer episodio y el paciente es añoso, imprecisa que el CF es una buena opción.

Cuando el paciente se encuentra con control del ritmo y presenta recurrencias, bajo tratamiento antiarrítmico, con buena tolerancia clínica, también debería continuar con control de frecuencia.

En todos los casos en que exista un deterioro clínico ocasionado por la arritmia se deberá optar entre el control del ritmo o evaluar una terapia no farmacológica (ablación del nódulo AV y marcapasos) para optimizar el control de frecuencia.

Finalmente, en los pacientes no incluidos en estos trabajos, como los portadores de FA sin factores de riesgo y jóvenes, la opción de mantener en ritmo sinusal es, seguramente, lo más razonable.

CONCLUSIONES

¿Debemos mantener el ritmo sinusal luego de los resultados de los estudios AFFIRM y RACE?

No en la mayoría de los pacientes, o sea aquellos de edad avanzada con fácil manejo de los síntomas con control de frecuencia. En el resto, el empleo de esta estrategia seguramente se reducirá por los hallazgos de estos trabajos. No obstante, permanecer con FA tampoco implica que el paciente quede libre de riesgos. Datos provenientes de un informe del Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología muestran que los pacientes portadores de FA permanente tienen aún una mortalidad alta. (9) Por lo tanto, tal como lo menciona el agonista de esta controversia, la diversas variables clínicas que rodean cada caso individual con esta arritmia, así como la dispar tolerancia clínica y hemodinámica a ésta, hacen que el buen juicio médico continúe siendo la base de una decisión adecuada.

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. 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.
4. Carlsson J, Tebbe U. Rhythm control versus rate control in atrial fibrillation: Results from the STAF Pilot Study (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation). *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:561.
5. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, et al. For the Grupo de Estudio de Fibrilación Auricular Con Amiodarona (GEFACA) Investigators. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts long-term sinus rhythm maintenance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003;8:179-86.
6. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
7. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185-97.
8. Prasad SM, Maniar HS, Moustakidis P, Schuessler RB, Damiano RJ Jr. Epicardial ablation on the beating heart: progress towards an off-pump maze procedure. *Heart Surg Forum* 2002;5:100-4.
9. Labadet C, Ferreirós ER, Di Toro D, Cragnolino R, Hadid C, Nobilia N y col. Evolución de una población portadora de fibrilación auricular crónica: resultados del seguimiento a dos años. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71:121. Abstract N° 55