

¿ES POSIBLE PREVENIR LA FIBRILACION AURICULAR Y SUS COMPLICACIONES?

IS IT POSSIBLE TO PREVENT ATRIAL FIBRILLATION AND ITS COMPLICATIONS?

DRA. E. MARIANELLA SEGUEL R. (1) (2).

1. ELECTROFISIÓLOGA DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. CLÍNICA LAS CONDES.
2. SERVICIO DE CARDIOLOGÍA. INSTITUTO NACIONAL DEL TÓRAX.

Email: mseguel@clc.cl

RESUMEN

La Fibrilación Auricular es una arritmia frecuente, es la causa de un número importante de accidentes cerebro-vasculares, y tiene una incidencia y prevalencia que aumenta con la edad, lo que se está constituyendo en un problema de salud pública. Existen medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que podrían prevenir esta arritmia. Se revisa la clasificación de la FA, los factores de riesgo relacionados con la ocurrencia de la FA y el rol de fármacos como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibidores de aldosterona, estatinas, ácidos grasos omega 3 y beta bloqueadores en la prevención primaria y secundaria de esta arritmia. Además, se revisan los criterios para estratificar el riesgo embólico y el rol de la warfarina y de los nuevos anticoagulantes en prevenir el trombo-embolismo.

Palabras clave: Fibrilación auricular, sistema renina-angiotensina, estatinas, ácidos grasos omega 3, beta bloqueadores, tromboembolismo.

SUMMARY

Atrial fibrillation is a common arrhythmia, is the cause of a significant number of strokes, and it has an incidence and prevalence that increases with age, which is being a public health problem. There are pharmacological and non pharmacological therapeutic tools that could prevent this arrhythmia. We review the classification of AF, the risk factors related to the occurrence of AF and the role of drugs as inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone, aldosterone inhibitors, statins, omega-3 fatty acids and beta blockers in primary and secondary prevention of this arrhythmia. It also reviewed the criteria to stratify the embolic risk and the

role of warfarin and new anticoagulants in the prevention of thromboembolism.

Key words: Atrial fibrillation, renin-angiotensin system, statins, omega 3 fatty acids, beta blockers, thromboembolism.

INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente. Afecta al 0,4-1% de la población general, a 6% de los mayores de 60 años y al 8% de los mayores de 80 años (1). El riesgo de presentar FA a lo largo de la vida es de 25% pasados los 40 años. En EE.UU. 2,3 millones de personas presentaban FA el año 2002 y 4,5 millones en Europa; actualmente, 6 millones y se espera que se doble esta cifra en 50 años debido al envejecimiento progresivo de la población.

La FA aumenta 5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), atribuyéndose 1 de cada 5 ACV a esta arritmia (2), aumenta dos veces el riesgo de demencia, tres veces el de insuficiencia cardíaca y dos veces el de mortalidad (3). La FA da cuenta de un incremento de 66% de los ingresos hospitalarios. Además, el costo económico que representa esta patología es enorme.

A pesar de los importantes avances en el tratamiento de la FA, y considerando la magnitud del problema, las estrategias que tiendan a la prevención de esta arritmia podrían tener un mayor impacto social y epidemiológico.

En este artículo se definirá la FA, su clasificación clínica, los factores de riesgo de desarrollo de la arritmia, las estrategias de prevención primaria y secundaria y cómo prevenir la principal complicación de la FA que es el tromboembolismo (TE).

DEFINICIÓN

La FA es una taquiarritmia supraventricular con las siguientes características:

1. Intervalos R-R totalmente irregulares en el ECG.

2. No hay ondas P definidas. Se puede observar cierta actividad auricular más o menos regular en algunas derivaciones (especialmente V1).

3. La longitud del ciclo auricular suele ser variable y menor a 200 ms (> a 300 latidos por minuto).

FIGURA 1. ECG DE FIBRILACIÓN AURICULAR CON FRECUENCIA VENTRICULAR RÁPIDA

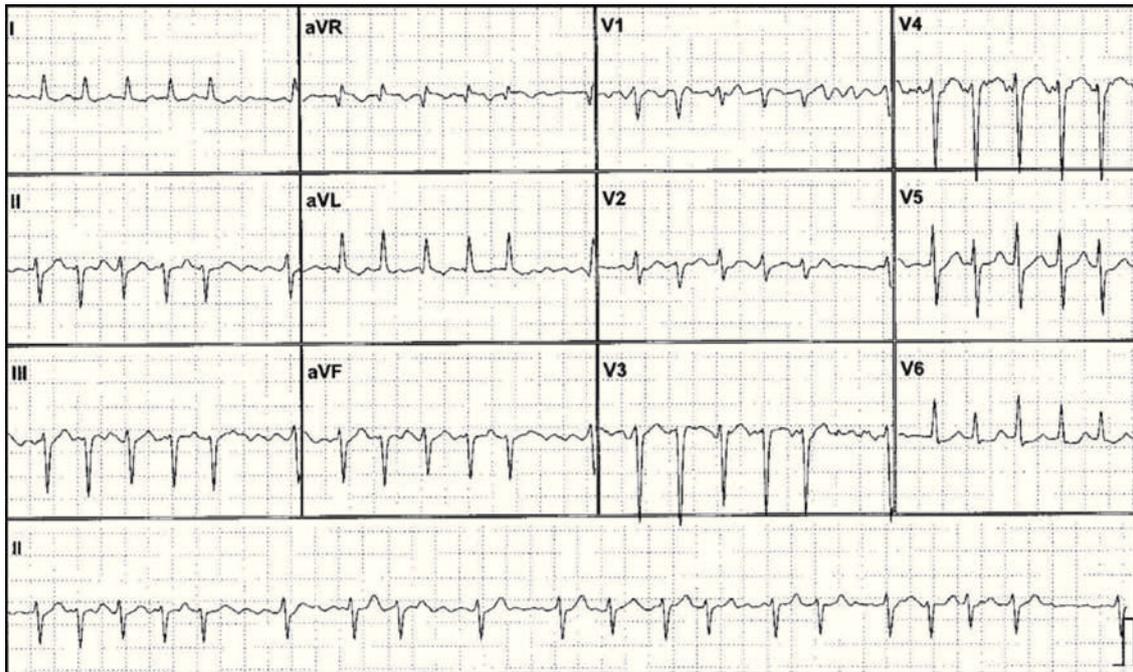
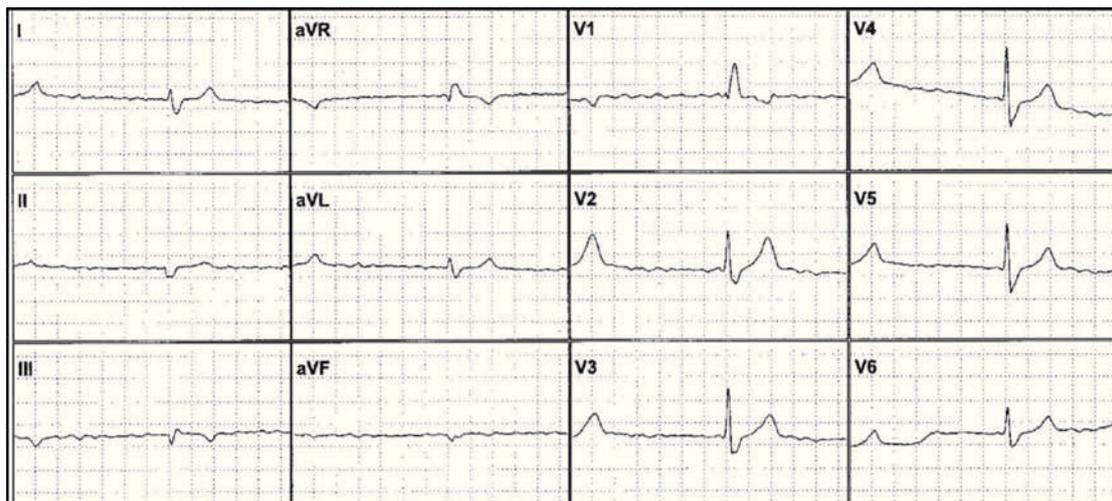


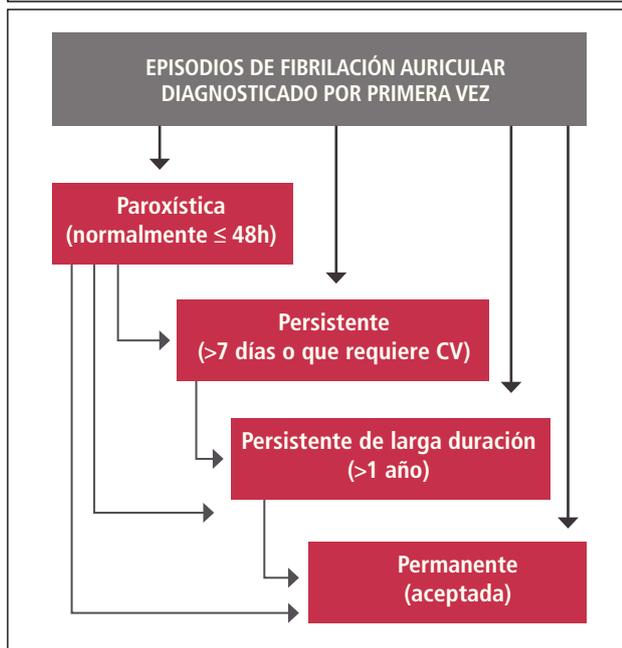
FIGURA 2. ECG DE FIBRILACIÓN AURICULAR CON ALTO GRADO DE BLOQUEO AURICULO-VENTRICULAR



CLASIFICACIÓN CLÍNICA (4)

- 1. FA diagnosticada por primera vez:** Paciente que se presenta por primera vez con FA, independiente de la duración o gravedad de los síntomas.
- 2. FA paroxística:** Es autolimitada; 50 a 70% convierte a ritmo sinusal en 24 a 48 hrs.
- 3. FA persistente:** Un episodio de FA dura más de 7 días o se requiere de cardioversión farmacológica o eléctrica para recuperar ritmo sinusal.
- 4. FA persistente de larga duración:** Es la que ha durado más de un año cuando se decide adoptar una estrategia de control de ritmo.
- 5. FA permanente:** Aquella refractaria a cardioversión o de larga duración en que se decide no intentar control del ritmo.

FIGURA 3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR



La arritmia suele progresar desde la forma paroxística hacia la forma persistente, persistente de larga duración y finalmente FA permanente.
CV: cardioversión. FA: Fibrilación auricular.
(Ref. 4)

ETIOLOGÍAS Y FACTORES PREDISPONENTES DE FA (4)

1. Edad: Es el factor más importante para el desarrollo de la FA. Con el envejecimiento ocurren cambios eléctricos que determinan alteraciones tisulares y celulares: fibrosis de la aurícula, apoptosis, hipertrofia, desorganización de gap junctions, acortamiento del potencial de acción; todos cambios que favorecen la aparición de la FA.

2. Hipertensión arterial (HTA) y disfunción diastólica. La HTA genera hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y esto lleva a disfunción diastólica con alteración del llenado del ventrículo izquierdo, dilatación auricular

izquierda y retardo en la velocidad de conducción auricular (5). La HVI favorece la aparición de FA y la dilatación de la aurícula su mantención. La HTA se asocia con un 34% de mayor riesgo de FA de reciente inicio (6).

3. Factores genéticos: Pacientes con familiares de primer grado con FA tienen mayor posibilidad de presentarla, especialmente las de inicio temprano. El síndrome de QT largo y QT corto y el síndrome de Brugada se asocian a FA. También la FA se asocia a miocardiopatía hipertrófica, a mutaciones en el gen que codifica el péptido natriurético auricular, a mutaciones como KCNQ1 y GJA5, polimorfismos 4q25 y variantes de canales iónicos asociados con FA familiar.

4. Enfermedades cardíacas: Enfermedades valvulares (la FA causada por distensión de la aurícula izquierda es una manifestación precoz de estenosis y/o insuficiencia mitral y tardía de la valvulopatía aórtica), miocardiopatías (10% de los pacientes con FA), comunicación interauricular, cardiopatía isquémica (20% de la población con FA) insuficiencia cardíaca (30% de los pacientes con FA), enfermedad cerebrovascular.

5. Factores de riesgo cardiovascular: Diabetes Mellitus (se encuentra en 20% de los pacientes con FA) obesidad (25% de los pacientes con FA), tabaquismo, aumento de la circunferencia abdominal.

6. Fibrilación auricular secundaria a: Tirotoxicosis o hipotiroidismo, descompensación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, intoxicación alcohólica, crisis hipertensiva, post-operatorio de cirugía cardíaca y uso de inótrópos y vasopresores.

7. Sustratos electrofisiológicos: Flutter auricular, enfermedad del nódulo sinusal, trastornos de conducción intraauricular, preexcitación ventricular.

8. Otros: Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño; debido a aumento de presión y tamaño de la aurícula izquierda, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (10 a 15% de asociación con FA). Los factores relacionados con diferencias raciales, étnicas y regionales no están bien identificados.

MECANISMO DE LA FA

En la aurícula se producen cambios fisiopatológicos que preceden a la FA. Es un proceso lento y progresivo de remodelación estructural. Ocurre proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos y aumento del depósito de tejido conectivo y fibrosis. El remodelado estructural produce disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción lo que facilita el inicio y mantención de la FA. Este sustrato electro-anatómico permite que se produzcan múltiples circuitos de reentrada que estabilizan la arritmia.

¿Cómo prevenir la FA?

La prevención primaria tiene como objetivo disminuir la cantidad de pacientes que desarrollen FA.

La prevención secundaria tiene por objeto reducir la frecuencia, duración y severidad de los episodios o suprimir definitivamente la FA.

Prevención Primaria

La disminución del riesgo cardiovascular absoluto es fundamental para disminuir la incidencia de FA, y dentro de ellos, una de las estrategias más importantes es el manejo óptimo de la HTA ya que esto puede revertir los cambios estructurales en el corazón y retardar o prevenir la ocurrencia de la FA (4).

Me referiré a algunas alternativas de fármacos, que sin poseer propiedades antiarrítmicas, pudieran ser beneficiosos para la prevención de la FA.

Inhibición del sistema renina – angiotensina –aldosterona

La inhibición del sistema renina-AT-aldosterona ya sea por IECAs o antagonistas del receptor de AT (ARAs) podría determinar reducción en la aparición y recurrencia de la FA (7).

La distensión auricular se relaciona con el aumento de los niveles de angiotensina II (AT II) y aumento en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina en el tejido auricular. La AT II tiene efectos arritmogénicos, incluyendo estimulación de fibrosis auricular e hipertrofia, desacoplamiento de gap junctions, alteraciones en el manejo del calcio, alteración de canales iónicos, activación de mediadores de stress oxidativo y estimulación de inflamación.

Los inhibidores de la enzima convertidora (IECAs) disminuyen la presión auricular, reducen la frecuencia de latidos auriculares prematuros, reducen la fibrosis y disminuirían parcialmente la apoptosis evitando parte de la remodelación auricular pero no han evitado el desarrollo de mayor fibrosis en la FA permanente. Los ARAs pueden disminuir la fibrosis intersticial y tienen efecto en la remodelación eléctrica acortando el tiempo de conducción entre orejuela y aurícula derecha baja.

En el estudio LIFE, que incluyó a pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda, se observó un 33% de disminución de la incidencia de FA de reciente comienzo comparando losartan versus atenolol (8).

El enalapril parece disminuir la incidencia de FA en pacientes con disfunción ventricular izquierda. En el estudio SOLVD que incluyó pacientes con Insuficiencia cardíaca que recibieron enalapril versus placebo se observó que sólo el 5,4% del grupo enalapril desarrolló FA en comparación con 24% del grupo placebo (9). En un estudio de 159 pacientes con FA sometidos a cardioversión eléctrica, se usó amiodarona sola o asociada a enalapril, mostrando este último grupo menor recurrencia de FA a los 270 días (74 vs 57% p 0,02) (10).

Madrid, publicó un estudio que incluyó 154 pacientes referidos para cardioversión eléctrica por FA persistente. Posterior a la cardioversión, se indicó amiodarona asociada o no a irbesartan, mostrando este último grupo menos FA a los 12 meses de seguimiento (11).

El primer meta análisis, publicado por Healey y col incluyó 53.308 pacientes provenientes de 11 estudios y mostró una disminución del 28% del riesgo de desarrollar FA en pacientes que recibieron IECAs o ARAs. Esto se observó en pacientes hipertensos con HVI o insuficientes cardíacos y fue similar para ambos grupos. Además observó disminución de la recurrencia de FA post cardioversión eléctrica (12). Un segundo meta análisis publicado por Anand y cols. el año 2006 quien revisó los datos de Pubmed y Cochrane desde 1980 hasta el 2005 incluyendo 9 estudios aleatorizados y controlados, con un total de 72.469 pacientes mostró una reducción en FA de reciente inicio de 18%. Los IECA tuvieron mayor efectividad que los ARAs y los que más se beneficiaron fueron los pacientes con insuficiencia cardíaca; 43% de reducción en FA (13). Recientemente otro meta-análisis publicado por Khalib et al, de 14 estudios, incluyendo 92.817 pacientes con FA reciente mostró que los ARAs disminuyeron el inicio de nueva FA en 21% (14). Otro estudio publicado por Disertori revisó las publicaciones en relación a prevención secundaria; 4 estudios para IECA con 355 pacientes y 6 estudios para ARA con 6040 pacientes. Los IECAs mostraron efectividad en disminuir la recurrencia de FA pero no hubo un seguimiento adecuado en estos pacientes y la población era pequeña. Por otra parte los ARAs tuvieron mayor número de pacientes, en estudios doble ciego, prospectivos y randomizados y con seguimiento transtelefónico y estos no mostraron efectividad en disminuir la recurrencia de FA, así que es esperable que la efectividad haya sido similar en ambos grupos (15).

El estudio clínico de prevención secundaria, GISSI-AF, mostró en 1.442 pacientes con factores de riesgo cardiovascular (HTA en 85%), en FA paroxística o persistente recientemente cardiovertida, que el valsartan no tiene efectos añadido al tratamiento óptimo (IECA y antiarrítmicos), en el tiempo a la primera recurrencia y en el número de pacientes con FA en el seguimiento de 1 año, tampoco tuvo efecto en los pacientes sin enfermedad cardiovascular concomitante aunque tuvieran dilatación de la aurícula izquierda (16).

En conclusión se puede decir que la inhibición del sistema renina-AT-aldosterona, ya sea mediante IECAs o ARAs es efectiva en disminuir el riesgo de desarrollar FA, especialmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda o HTA e HVI, siendo la evidencia menos fuerte en pacientes con cardiopatía moderada o sin ella. No se ha demostrado superioridad de una clase sobre otra clase de inhibidores del sistema. En base a la evidencia disponible hasta hoy no puede recomendarse el uso de IECA o ARAs para prevención de FA en pacientes sin disfunción ventricular.

Antagonistas de la aldosterona

La aldosterona favorece el desarrollo de fibrosis cardíaca y vascular. Es uno de los mediadores de la lesión microangiopática inducida por angiotensina generando fibrosis y necrosis en el corazón. Se ha observado que los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen un riesgo 12 veces superior de desarrollar FA que los pacientes con HTA esencial y se ha descrito también un aumento en la concentración de aldosterona plasmática durante FA y un aumento de los receptores de aldosterona en la aurícula de pacientes con FA (4).

Las dosis altas de espironolactona bajan la presión arterial y la fibrosis pero las dosis bajas sólo disminuyen la fibrosis. Estudios experimentales muestran disminución del contenido de colágeno aórtico y de elastina. Además la espironolactona disminuye los niveles de péptido III NP, marcador de procolágeno que indica el grado de recambio del colágeno relacionado con la fibrosis de la aurícula (3). En modelos animales se mostró que la dieta con exceso de sal genera HVI, fibrosis y aumenta la concentración de aldosterona plasmática. El uso de la espironolactona evitó la dilatación VI, la disminución del colágeno biventricular y la fibrosis intersticial y perivascular (17). Otros efectos beneficiosos de los antagonistas de aldosterona en la prevención de FA incluyen: acortamiento de la onda P en el ECG, reducción de la hiperexcitabilidad auricular, prevención del remodelado del ventrículo y la aurícula (18).

En estudios experimentales se ha demostrado que la espironolactona disminuye la incidencia de FA recurrente después de la cardioversión eléctrica en pacientes con HTA y disfunción VI leve.

En modelos experimentales de falla cardíaca se mostró que la espirorenona suprime la inducibilidad de arritmias auriculares (19). Un subanálisis del estudio EMPHASIS en pacientes con insuficiencia cardíaca leve, CFII NYHA, fracción de eyección <30% mostró que la espirorenona puede prevenir el primer episodio de FA o flutter auricular (2,7% incidencia de FA a los 2 años versus 4,5% en el grupo placebo) (18).

Dabrowsky, en el 2010 publicó un estudio abierto, prospectivo y aleatorizado en 164 pacientes con FA paroxística sintomática con 2 o más episodios de FA, sin enfermedad cardíaca estructural y sin tratamiento previo con IECA,ARA o antagonistas de aldosterona. Se dividieron en 4 grupos: grupo 1: espironolactona, enalapril y beta bloqueo; grupo 2: espironolactona y un beta bloqueador; grupo 3: un betabloqueador y enalapril; y grupo 4: sólo beta bloqueo. A los 12 meses se observó disminución de la ocurrencia de FA en ambos grupos tratados con espironolactona, sin diferencias significativas entre grupos 1 y 2. La incidencia total acumulada de FA al año de seguimiento fue 3,0; 3,4; 5,9 y 10% para cada grupo. Ellos concluyen que la espironolactona es efectiva para reducir significativamente la recurrencia de FA sintomática en pacientes con FA paroxística. El agregado de enalapril no modifica la frecuencia de las recurrencias. La espironolactona fue más efectiva que el enalapril combinado con beta bloqueo o beta bloqueo solo (20).

En suma, es una alternativa el recomendar el uso de antagonistas de la aldosterona para la prevención primaria y secundaria de FA paroxística o persistente, en pacientes hipertensos y con insuficiencia cardíaca de bajo riesgo.

Estatinas

La inflamación es un factor relacionado con algunas formas de FA. Se ha demostrado aumento de citocinas inflamatorias (interleukina 1 β y 6 y factor de necrosis tumoral) y PCR en pacientes con FA reciente o recurrente.

El rol preventivo de las estatinas sería derivado de la suma de múltiples efectos: disminución de aterosclerosis, acciones anti-inflamatorias y

antioxidantes, reducción de la disfunción endotelial y la activación neurohormonal y efectos en conductancia de canales iónicos (21). Además regulan las metaloproteinasas lo que puede ayudar en la remodelación estructural como dilatación y fibrosis. En modelos animales las estatinas han mostrado atenuar el remodelado auricular eléctrico y estructural y reducir la inducibilidad de FA (4).

Algunos estudios en pacientes con disfunción VI e insuficiencia cardíaca han mostrado reducción de 20 a 50% en la incidencia de FA de reciente inicio con el uso de estatinas, pero en pacientes con HTA y enfermedad coronaria los hallazgos no han sido consistentes. Hay evidencia que en pacientes con marcapasos las estatinas disminuirían la incidencia de FA. Fueron 3 estudios con 552 pacientes de los cuales 159 recibieron estatinas; dos estudios con pacientes con enfermedad del nódulo sinusal mostraron disminución significativa de FA y un estudio con pacientes con bloqueo AV donde no se demostró efecto. En total disminuyeron en 57% la incidencia de FA (22). Un meta-análisis de 6 estudios mostró que las estatinas disminuirían la incidencia de FA en pacientes post operados de cirugía cardíaca o después de un evento coronario y en pacientes con historia de FA paroxística o post cardioversión, siendo mayor el efecto como prevención secundaria (23).

Varios estudios clínicos retrospectivos, aleatorizados, observacionales y controlados han mostrado disminución de FA post operatoria con el uso de estatinas. El estudio italiano ARMYDA-3 (*Atorvastatin for reduction of myocardial dysrhythmia after cardiac surgery*) (24) incluyó a 200 pacientes que iban a cirugía cardíaca electiva, sin historia de FA previa y que no usaban estatinas. Recibieron atorvastatina 40 mg desde 1 semana antes vs placebo. La atorvastatina redujo la incidencia de FA a 35% vs 57% el placebo (P 0,003). Al reunir todos los estudios quirúrgicos, 3 aleatorizados y 10 observacionales con un total de 17643 pacientes las estatinas mostraron reducción de un 22% para cualquier FA (p<0,001) y 34% (p < 0,001) para FA de reciente comienzo (25).

En cuanto a prevención secundaria, las estatinas han mostrado ser menos efectivas cuando se han utilizado posterior a ablación con radiofrecuencia o posterior a una cardioversión eléctrica (estudio con pravastatina no redujo la FA).

La atorvastatina ha mostrado evitar el mantenimiento de FA en modelos animales de pericarditis.

El rol en prevención de FA parece ser un efecto no común a todas las estatinas.

En suma, a excepción de la FA postoperatoria, la evidencia actual no respalda el uso de estatinas para prevención primaria o secundaria de FA. No hay consenso en relación al tipo de estatina, la dosis y la duración del tratamiento.

Ácidos grasos poli-insaturados

Los ácidos grasos omega 3 o PUFA n-3 (ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico) son constituyentes de las membranas biológicas

donde tienen efecto estabilizador, optimizan la función endotelial, reducen el estrés oxidativo, inhiben la agregación plaquetaria y suprimen la proliferación de células musculares lisas. Inhiben además los canales de Na⁺, participa en las corrientes rápidas de K y previene la sobrecarga intracelular de calcio. Estos mecanismos explicarían sus propiedades antiaritmogénicas. En estudios experimentales los PUFA han disminuido el remodelado eléctrico auricular y ha atenuado los cambios estructurales de la aurícula (4).

En prevención primaria los resultados de los estudios han sido contradictorios: El estudio Kuopio Ischaemic Heart disease Risk factor ha descrito disminución de un 30 a 35% en FA asociado a consumo elevado de

PUFA pero otros estudios no han reproducido estos hallazgos (26). También se menciona que disminuiría la incidencia de FA post operatoria en pacientes coronarios, pero tampoco se han reproducido los hallazgos en ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y vs placebo.

En prevención secundaria hay poca evidencia y resultados controvertidos. Un análisis retrospectivo mostró menor incidencia de recurrencia de FA post ablación de venas pulmonares. Otros 2 estudios no han mostrado efecto en la recurrencia de FA post cardioversión

Actualmente no existe evidencia suficiente que avale recomendar el uso de PUFA para prevención primaria o secundaria de la FA (27).

FIGURA 4. RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE FA CON TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD "CAUSAL"		
RECOMENDACIONES	Clase ^a	Nivel ^a
Se deben considerar los IECA y ARA-II para la prevención de FA de reciente comienzo en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida.	IIa	A
Se deben considerar los IECA y ARA-II para la prevención de FA de reciente comienzo en pacientes con hipertensión, especialmente con hipertrofia ventricular izquierda.	IIa	B
Se deben considerar las estatinas para la prevención de FA de reciente comienzo después de cirugía de <i>bypass</i> coronario, aislada o en combinación con intervenciones valvulares.	IIb	B
Se deben considerar las estatinas para la prevención de FA de reciente comienzo en pacientes con cardiopatía subyacente, sobre todo insuficiencia cardiaca.	IIb	B
No está recomendado el tratamiento causal con IECA, ARA-II y estatinas para la prevención primaria de FA en pacientes sin enfermedad cardiovascular.	III	C
ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; FA: fibrilación auricular; IEAC: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ^a clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia.		

(Ref. 4)

FIGURA 5. RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE FA CONTRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD "CAUSAL"		
RECOMENDACIONES	Clase ^a	Nivel ^a
Se puede considerar pretratamiento con IECA y ARA-II en pacientes con FA recurrente que se sometan a cardioversión eléctrica y que estén recibiendo tratamiento farmacológico antiaritmico.	IIb	B
Los IECA y ARA-II pueden ser útiles para la prevención de FA paroxística recurrente o en pacientes con FA persistente en ausencia de cardiopatía estructural significativa, cuando estos fármacos estén indicados por otras razones (como hipertensión).	IIb	B
ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; FA: fibrilación auricular; IEAC: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ^a clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia.		

(Ref. 4)

Beta bloqueadores

Estos fármacos son parte fundamental del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca ya que han demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad; siendo un posible mecanismo la disminución de la FA. El carvedilol (CAPRICORN trial) ha mostrado la capacidad de disminuir la presencia de arritmias auriculares (FA y flutter) en 59% en 1959 pacientes con disfunción VI post infarto al miocardio (FE <40%), con o sin insuficiencia cardíaca, tratados además con IECAs que se randomizaron a carvedilol 6,25 a 25 mg/día vs placebo (28).

Nasr et al (29) publicó un meta-análisis de 11952 pacientes, en siete estudios aleatorizados, controlados con placebo, de pacientes mayores de 70 años, con disfunción sistólica o diastólica, en tratamiento con IECA, en quienes el beta bloqueo logró una reducción del riesgo relativo de desarrollar FA del 27% ($p < 0,01$), siendo similar para los beta bloqueadores selectivos y no selectivos. Si bien los beta bloqueadores no tienen un rol en estabilizar la aurícula, ellos pueden prevenir o mejorar el remodelado ventricular con consecuente disminución en la presión de fin de diástole de la aurícula. Además atenúan las acciones del sistema nervioso simpático en el automatismo y conducción cardíaca. Otro mecanismo de acción propuesto es la prevención de isquemia auricular y fibrosis en pacientes con cardiopatía isquémica.

También se ha establecido su rol en prevención de FA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En un meta análisis de 94 estudios de prevención de FA post operatoria los beta bloqueadores disminuyeron en 31% la incidencia de FA (30). Así también el retiro de estos fármacos previo a cirugía es un factor de riesgo para la FA (31).

Se recomienda, en los pacientes con disfunción VI, que no tengan contraindicación, el uso de beta bloqueo para prevención primaria o secundaria de FA, con un beneficio similar y adicional al uso de inhibidores del sistema renina angiotensina. En cirugía cardíaca se sugiere administrar un beta bloqueador por lo menos una semana antes y a mantenerlo después de la cirugía.

COMPLICACIONES DE LA FA

Tromboembolismo (TE) ¿Cómo prevenirlo?

La morbilidad y mortalidad asociada a FA están relacionadas principalmente con el ACV isquémico y la prevención del tromboembolismo es un punto cardinal en el manejo de estos pacientes. La FA paroxística conlleva el mismo riesgo de ACV que la FA persistente o permanente (32).

La elección de la terapia antitrombótica óptima para un paciente determinado depende de su riesgo tromboembólico y la evaluación de este riesgo usando esquemas válidos de estratificación, como el CHADS2 o el recientemente incorporado CHA2DS2VASc es un paso crítico.

El score CHADS2 es el índice de riesgo más simple y más ampliamente usado y está basado en un sistema de puntos en el cual dos puntos son asigna-

dos si hay historia de ACV o Crisis isquémica transitoria (CIT) y un punto por cada variable: edad mayor a 75 años, HTA, Diabetes Mellitus o Insuficiencia cardíaca reciente (33). De esta manera, esta es una forma simple, rápida y fácil de valoración de riesgo embólico. Así se ha establecido el CHADS2 0 como riesgo bajo, el ≥ 2 como riesgo elevado y 1 riesgo intermedio.

TABLA 1. ESCALA CHADS2 PARA ESTABLECER EL RIESGO EMBÓLICO EN PACIENTES CON FA

CRITERIO CHADS2	PUNTUACIÓN
Ictus o accidentes isquémico transitorio previo	2
Edad > 75 años	1
Hipertensión arterial	1
Diabetes melitus	1
Insuficiencia cardíaca	1

TABLA 2. ESCALA CHADS2 Y TASA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

PUNTUACIÓN CHADS2	PACIENTES (n=1.733)	Tasa ajustada de ACV (%/año) ^a (IC del 95%)
0	120	1,9 (1,2-3)
1	463	2,8 (2-3,8)
2	523	4 (3,1-5,1)
3	337	5,9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)

ACV: accidente cerebrovascular; CHADS2: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble); FA: fibrilación auricular; IC: intervalo de confianza.

^aLa tasa ajustada de accidente cerebrovascular se deriva del análisis multivariable en el supuesto de que no hay consumo de aspirina; las tasas de accidente cerebrovascular se basan en datos de una cohorte de pacientes hospitalizados con FA, publicada en 2001, con números bajos en aquellos que tienen una puntuación CHADS2 de 5 y 6, para poder tener una valoración precisa del riesgo en estos pacientes. Teniendo en cuenta que se está produciendo un descenso general de las tasas de accidente cerebrovascular, las tasas actuales de accidente cerebrovascular en las cohorte contemporáneas no hospitalizadas también pueden variar respecto a estos cálculos. Adaptado de Gage BF et al.⁵⁰

(Ref. 33)

Recomendaciones de terapia antitrombótica según CHADS 2 (Guías Norteamericanas)

CHADS2 0 o Riesgo leve: Aspirina

CHADS2 1 o riesgo moderado: Aspirina o anticoagulación

CHADS2 ≥ 2 o riesgo alto: Anticoagulación

El enfoque de las guías europeas es considerar que incluso los pacientes catalogados de riesgo moderado (CHADS2 de 1) podrían obtener un beneficio significativo del tratamiento anticoagulante, sobre la aspirina, con tasas bajas de hemorragias mayores, por lo que se sub-estratificó este grupo agregando otros factores de riesgo de ACV. Estos factores también se expresan como un acrónimo CHA2DS2-VASc (34). En este esquema se asignan 2 puntos a una historia de ACV o CIT o edad mayor a 75 años y se asigna un punto a cada una de las siguientes condiciones: edad de 65 a 74 años, HTA, Diabetes Mellitus, Insuficiencia Cardíaca reciente, enfermedad vascular (infarto miocárdico, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica) y sexo femenino.

La Aspirina ofrece sólo protección moderada frente a los eventos isquémicos, habiendo numerosas publicaciones al respecto. Un meta análisis de 5 estudios mostró una reducción de riesgo de sólo 19% (35) Sin duda la terapia más importante para prevención primaria o secundaria del accidente cerebrovascular (ACV) es la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. Existen 5 grandes estudios clínicos aleatorizados publicados entre 1989 y 1992 que han evaluado la eficacia de los antagonistas de la vitamina K especialmente para la prevención primaria de TE en pacientes con FA no valvular. En un meta-análisis la reducción de riesgo de ACV total llegó a 64% (36); cuando se evaluaron sólo los ACV isquémicos la reducción de riesgo llegó a 67%. Esto fue similar para prevención primaria y secundaria. La mortalidad por cualquier causa se redujo en 26%.

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos anticoagulantes, los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) y los inhibidores del factor X activado (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

El estudio RELY (37) demostró que la dosis de 110 mg dos veces al día de dabigatran no fue inferior a warfarina para la prevención de ACV o embolia sistémica en 18.000 pacientes con riesgo embólico moderado (CHADS2 de 2, 1) y tuvo tasas menores de hemorragias mayores, mientras que la dosis de 150 mg dos veces al día se asoció a tasas menores de ACV o embolia sistémica con tasas similares de hemorragia.

El estudio ROCKET AF (38), doble ciego, en 14264 pacientes con FA no valvular con riesgo embólico alto (CHADS2 de 3,4) mostró que el rivaroxaban en una dosis de 20 mg, era no inferior a warfarina para la prevención de ACV o embolia sistémica, sin diferencias en el sangrado mayor aunque el sangrado intracraneal y fatal fueron menores en el grupo de rivaroxaban.

El estudio ARISTOTLE (39), doble ciego, randomizado, comparó apixaban en dosis de 5 mg dos veces al día con warfarina en 18201 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo embólico adicional, demostrando que apixaban fue superior a warfarina en prevenir ACV o embolia sistémica (1,27% versus 1,6%, $P < 0,01$), causando menos sangrado (la tasa de sangrado mayor fue 2,13 por año para apixaban versus 3,09 para warfarina ($p < 0,01$) y resultando en menor mortalidad (3,52% vs 3,94%, $p = 0,047$).

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y TROMBOEMBOLIAS EN LA FA NO VALVULAR

FACTORES DE RIESGO «MAYORES»	FACTORES DE RIESGO «NO MAYORES CLINICAMENTE RELEVANTES»
Accidente cerebrovascular previo, AIT o embolia sistémica; edad ≥ 75 años	Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda moderada a grave (FEVI 40%); hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad 65-74 años, enfermedad vascular ^a
ENFOQUE BASADO EN FACTORES DE RIESGO EXPRESADO COMO UN SISTEMA DE PuntuACIÓN, CON EL ACRÓNIMO CHA2DS2-VASc	
(Nota: la máxima puntuación es 9, ya que la edad puede contribuir con 0,1 o 2 puntos)	
FACTORES DE RIESGO	PuntuACIÓN
Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular ^a	1
Edad 65-74 años	1
Categoría de sexo (es decir, sexo femenino)	1
Puntuación máxima	9

TABLA 4. TASA AJUSTADA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR DE ACUERDO CON LA PUNTUACIÓN CHA2DS2-VASc

PUNTUACIÓN CHADS2-VASc	PACIENTES (n=17.329)	Tasa ajustada de ACV (%/año) ^b
0	1	0
1	422	1,3
2	1.230	2,2
3	1.730	3,2
4	1.718	4
5	1.159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (documentada por ecocardiografía, ventriculografía isotópica, cateterización cardíaca, imagen cardíaca por resonancia magnética, etc.).
^aInfarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica.
 Las tasas de accidente cerebrovascular en las cohortes contemporáneas pueden variar respecto a estos cálculos.

(Ref. 34)

En todos los casos que se considere la anticoagulación es necesario discutir las ventajas y desventajas, evaluar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, tener seguridad de poder mantener en forma segura una anticoagulación crónica y considerar las preferencias del paciente. Los nuevos fármacos ofrecen igual o mayor reducción de los eventos con igual o menor tasa de complicaciones hemorrágicas por lo que todo parece indicar que la warfarina, usada ya por más de 50 años será progresivamente desplazada por estos nuevos anticoagulantes.

CONCLUSIONES

En suma, el control de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente el control óptimo de la HTA son las primeras y más efectivas medidas para disminuir la incidencia de FA. La inhibición del sistema renina-AT-aldosterona, ya sea IECAs o ARAs es efectiva en disminuir el riesgo de desarrollar FA, especialmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Los inhibidores de aldosterona también serían efectivos en prevención primaria y secundaria en pacientes de bajo riesgo. Los ácidos grasos omega 3 no han mostrado evidencia suficiente como para recomendarlos. Las estatinas han mostrado alguna evidencia en población general pero donde su rol es claro es en la prevención de FA post operatoria. Los beta bloqueadores estarían recomendados en los pacientes con disfunción VI, para prevención primaria o secundaria de FA.

La escala de CHADS2 y CHA2DS2VASc son herramientas útiles y fáciles de aplicar para la estratificación de riesgo embólico en estos pacientes. La Warfarina continúa siendo el anticoagulante de elección pero existe evidencia de disminución de la tasa de AVC, de los eventos de hemorragia e incluso de la mortalidad con el uso de los nuevos anticoagulantes inhibidores de la trombina o del factor X activado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Fuster V, Ryden L, Davis S, et al. 2011 ACC/AHA/HRS Focused Updates incorporated into the ACA/AHA/HRS 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-e367.
2. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-1119.
3. Vanerio G, Banina D, Vidal J, et al. Fibrilación Auricular: más vale prevenir que tratar. *Rev med Uruguay* 2005;21:269-81.
4. Camm J, Kirchhof P, Lip G, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de la Fibrilación auricular. Segunda edición corregida. 8 de abril del 2011. *Rev Esp Cardiol*.2010, 63(12):1483e1-e83.
5. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003;91(10A):9G-14G.
6. Verdecchia P, Dagenais G, Healey J et al. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease studies. *JHypertens*. 2012;May;30(5):1004-14.
7. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition, a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299-307.
8. Watchell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am*

Coll Cardiol 2005;45:712-9.

9. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction; insights from the study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107(23):2926-31.
10. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:2090-8.
11. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, 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(3):331-6.
12. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1832-39.
13. Anand K, Mooss AN, Hee T, et al. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006 Aug;152(2):217-22.
14. Khatib R, Joseph P, Briel M, et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2012, Mar 13.
15. Disertori M, Barlera S, Staszewsky L, et al. Systematic review and meta-analysis: renin-Angiotensin system inhibitors in the prevention of atrial fibrillation recurrences: an unfulfilled hope. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012; Feb26(1):47-54.
16. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:1606-17.
17. Lal A, Velnot JP, Leenen PH. Prevention of high salt diet –induced cardiac hypertrophy and fibrosis by spironolactone. *Am J Hypertens* 2003;16(4): 319-23.
18. Dabrowski R, Swed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. Review Article. *Cardiology Journal* 2012;19(3): 223-229.
19. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiology* 2006;17:534-541.
20. Dabrowsky R, Borowiec A, Szwed H. Effect of combined spironolactone-B blocker +/- enalapril treatment on occurrence of symptomatic Atrial Fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study) *American Journal of Cardiology* 2010; 106(11): 1609-14.
21. Adam O, Neuberger H, Bohm M, et al. Prevention of atrial fibrillation with 3 hidroxi-3 methylglutaril coenzyme A reductase inhibitors. *Circulation* 2008;116:1285-93.
22. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G, et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010;12:649:654.
23. Fauchier L, Pierre B, De Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of Statin Therapy and Atrial Fibrillation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 828-35.
24. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006;114:1455-61.
25. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138: 678-86 e1.
26. Virtanen J, Mursu J, Voutilainen S, et al. Serum long chain n3 polyunsaturated fatty acids and risk of Hospital Diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation* 2009;120:2315-21.
27. Murray KT, Masce LC, Yang Z. Nonantiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4 (3 suppl):88-90.
28. Mc Murray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. Results of the carvedilol Post-infarct Survival Control in left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525-530.
29. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28(4):457-62.
30. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC, et al. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2846-57.
31. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-9.
32. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation. Report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:2125-2132.
33. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
34. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. 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.
35. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
36. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta Analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. RELY study. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
38. Manesh R, Kenneth W, Mahaffey MD, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. ROCKET AF study. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
39. Granger C, Alexander J, Mc Murray J, et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. ARISTOTLE study. *NEJM* 2011; agosto 27.
40. Villegas F. Prevención Primaria en Fibrilación auricular. Guías de Diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Revista Colombiana de Cardiología* Octubre 2007;14, suplemento 2.

La autora declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.