

Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

Noel G. Boyle, M.D., Ph.D.

Profesor de Medicina

Director de Laboratorios de Electrofisiología

UCLA Centro de Arritmias Cardíacas

David Geffen Facultad de Medicina de UCLA

Kenneth A. Ellenbogen, M.D.

Profesor de Medicina

Universidad Virginia Commonwealth

Dos nuevas epidemias de enfermedades cardiovasculares están emergiendo: **insuficiencia cardíaca** y **fibrilación auricular**.

.....la insuficiencia cardíaca ...es actualmente responsable de más de 875.000 internaciones cada año en los Estados Unidos.

..... la cantidad de altas hospitalarias para la **fibrilación auricular** se duplicó desde 111.000 en 1984 a 270.000 en 1994.

Fibrilación auricular

Prevalencia 2,2 millones en EE.UU.; ~ 4 millones en la UE

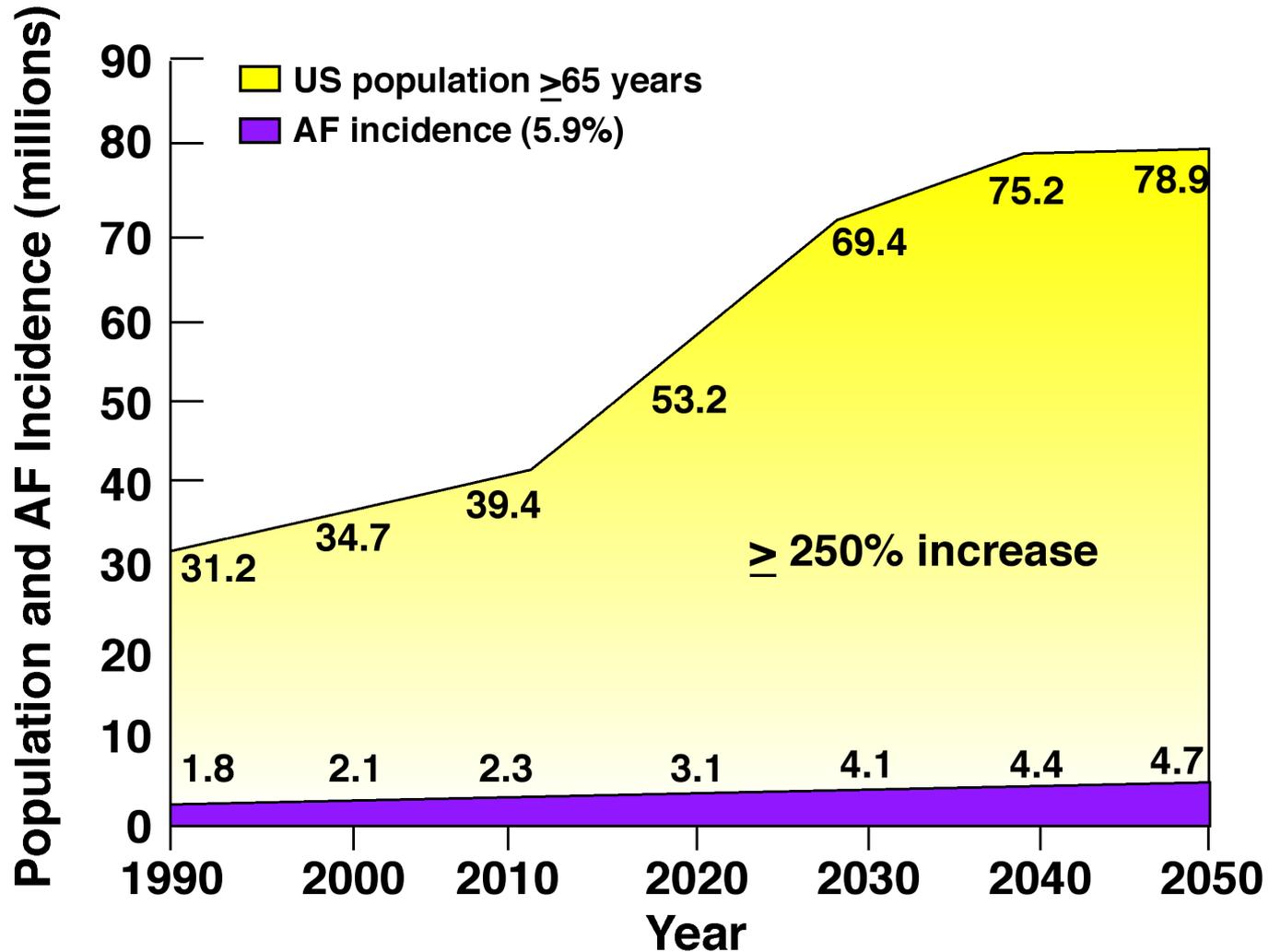
Incidencia 30-60 de cada 1000 personas después de los 65 años
70% de los pacientes con FA entre los 65 y 85 años de edad

Morbilidad 384.000 hospitalizaciones (2000)
1-2% de todas las hospitalizaciones
12% de los pacientes hospitalizados tienen FA
15% de todos los ACV ocurre en pacientes con FA

Mortalidad El Estudio Framingham informó un incremento en tasa total de muerte (razón de riesgo 1,7 para hombres y 1,8 para mujeres)

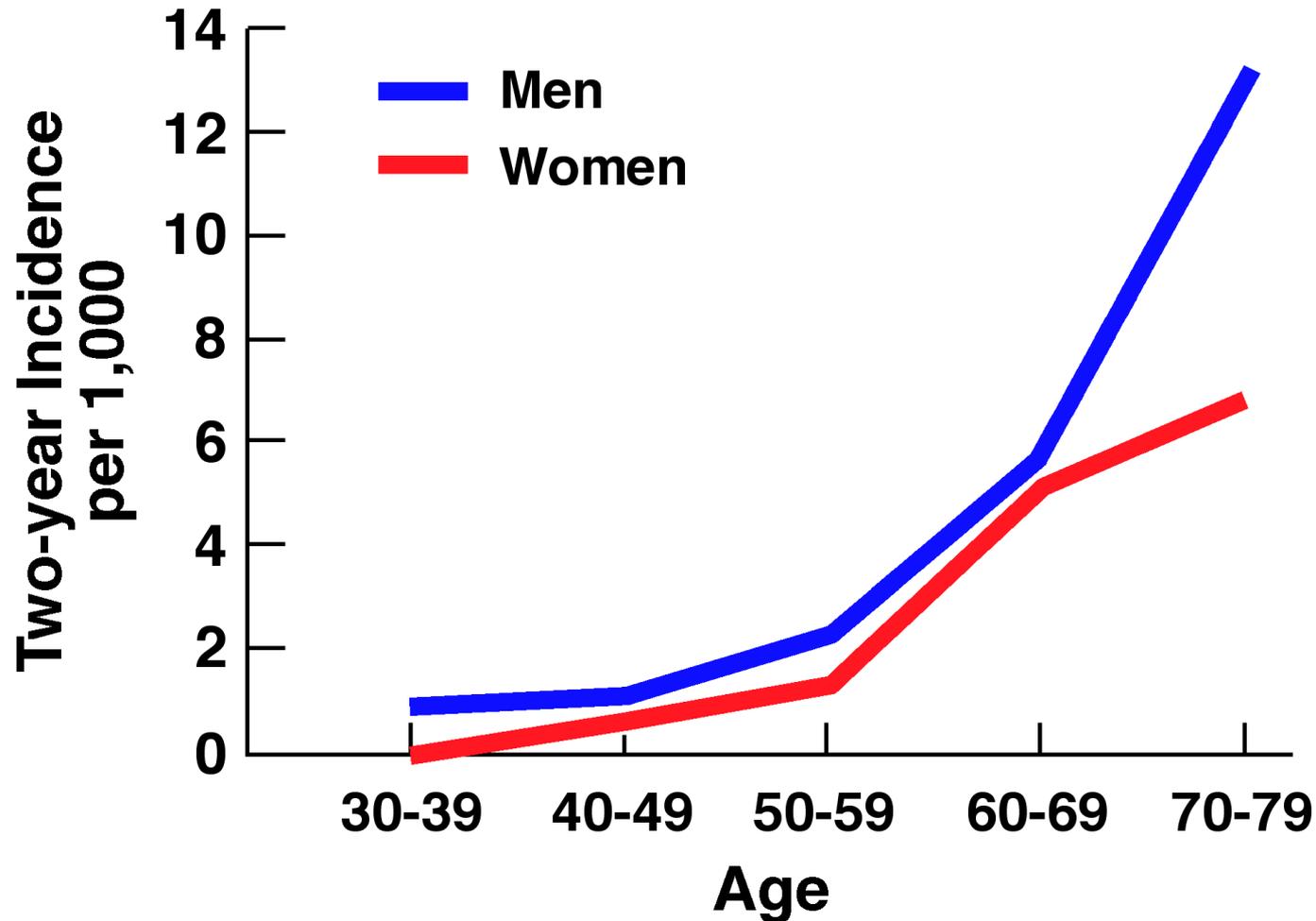
Adaptado de AHA Heart and Stroke Facts Statistical Update, Podrid : AF Mechanisms and Management, 1997

Prevalencia de FA en relación con la edad de la población



Adaptado de Feinberg et al,³ and US Bureau of the Census⁶

La incidencia de fibrilación auricular aumenta con la edad



Insuficiencia cardíaca

Prevalencia 4,7 millones en EE.UU.; ~8-10 millones en la UE

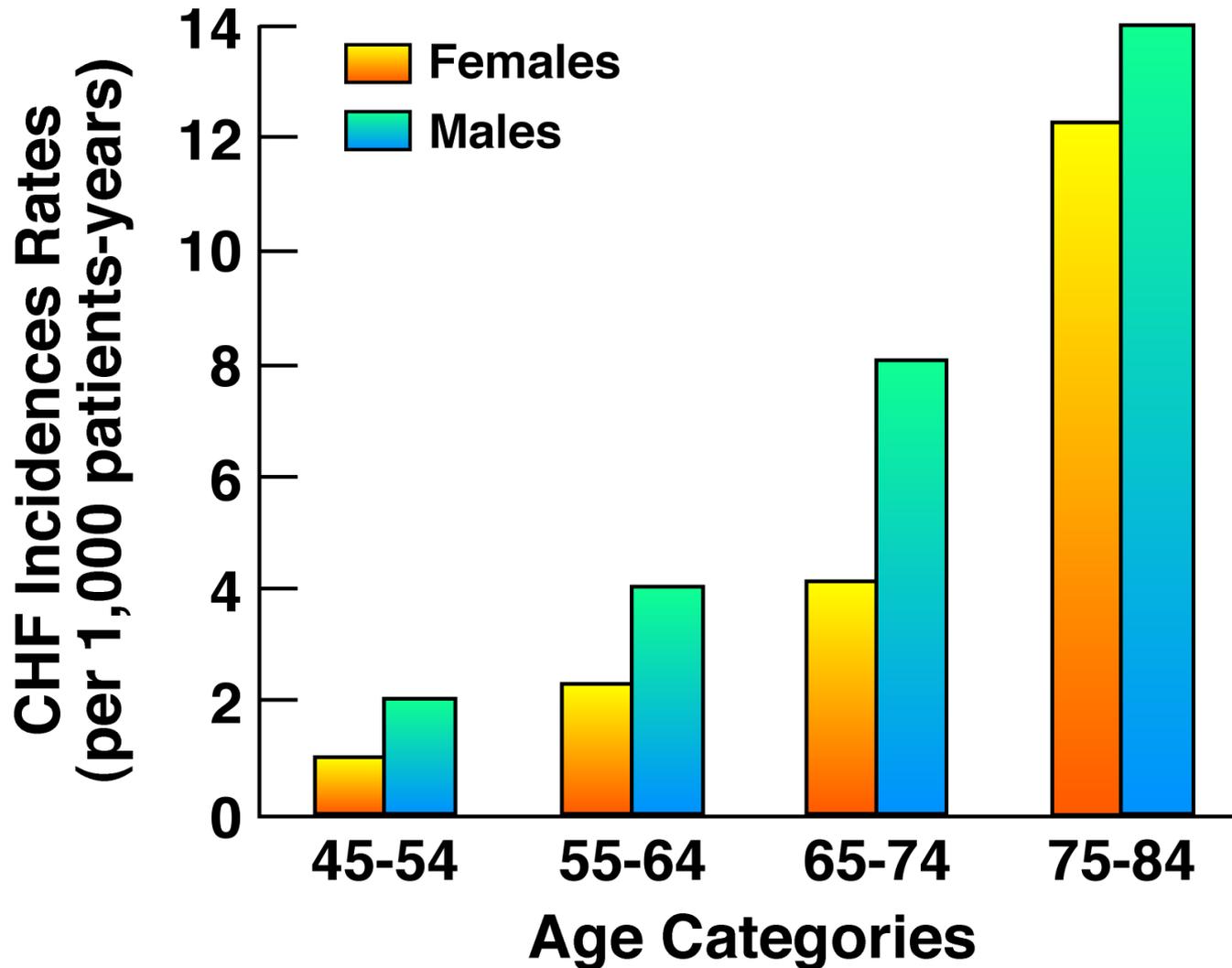
Incidencia 550.000 nuevos casos/año
10 cada 1000 personas después de los 65 años de edad

Morbilidad 870.000 hospitalizaciones (1995)
5% a 10% de todas las hospitalizaciones
Causa más frecuente de hospitalizaciones en ancianos

Mortalidad Causa o contribuye a = 280.000 muertes/año
Hasta 60% a 70% de los pacientes mueren súbitamente

Adaptado de AHA Heart and Stroke Facts Statistical Update, 2000; Kannel and Belanger, 1991, Stevenson et al. 1993; O'Connell and Bristow, 1994.

La edad se ha establecido como principal determinante de inicio de insuficiencia cardíaca



Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

En el ensayo AFFIRM, el 23% de los pacientes tuvieron historia de ICC (promedio FEy ~ 57%); en el ensayo RACE, el 50% de los pacientes tuvieron historia de ICC;

En los principales ensayos de insuficiencia cardíaca, del 10% al 50% de los pacientes tuvieron diagnóstico de FA, dependiendo de la Clase NYHA.

AFFIRM Investigators, NEJM 2002; 347:1825-33

Van Gelder, NEJM 2002: 347:1834-1840

Dries D, JACC 1998: 32:695-703

Carson PE, Circulation 1993; Suppl VI: VI 102-10

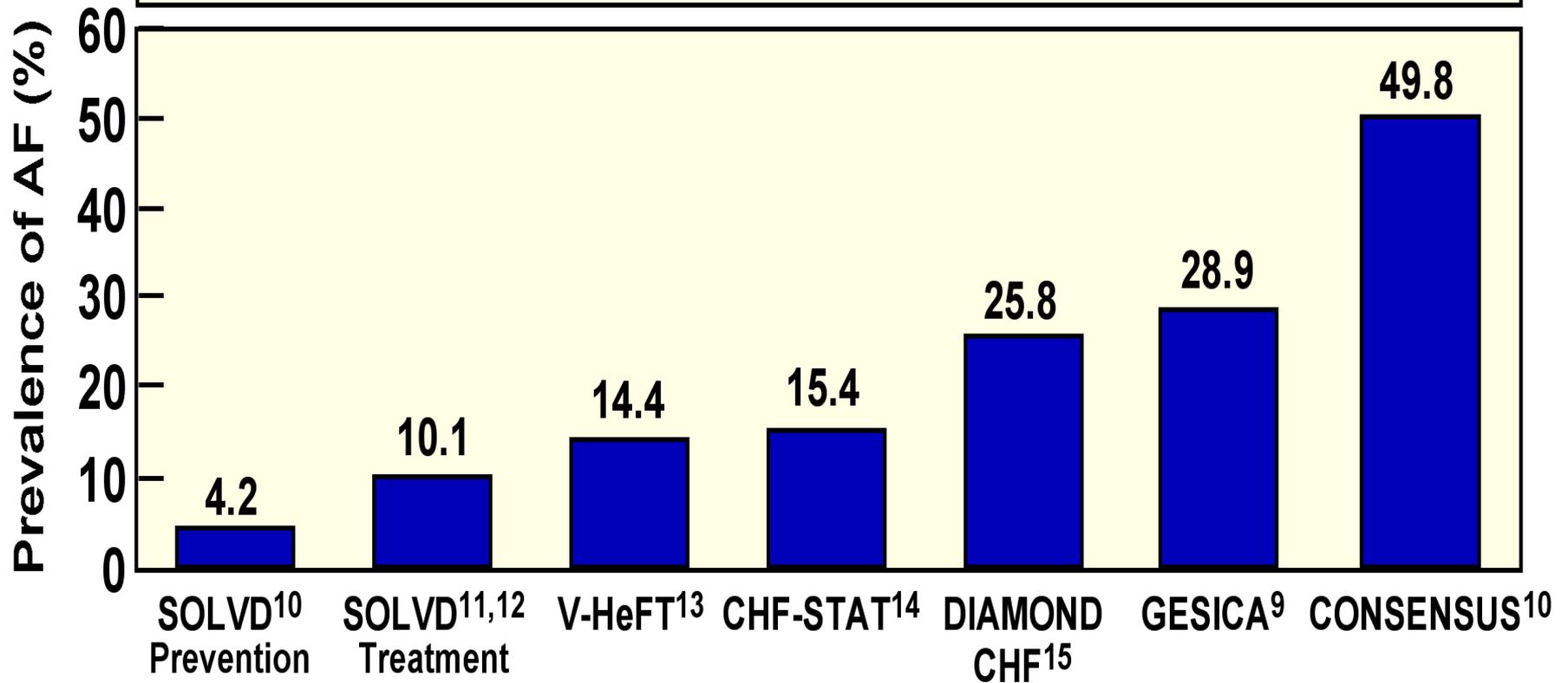
New York Heart Association Functional Class

I

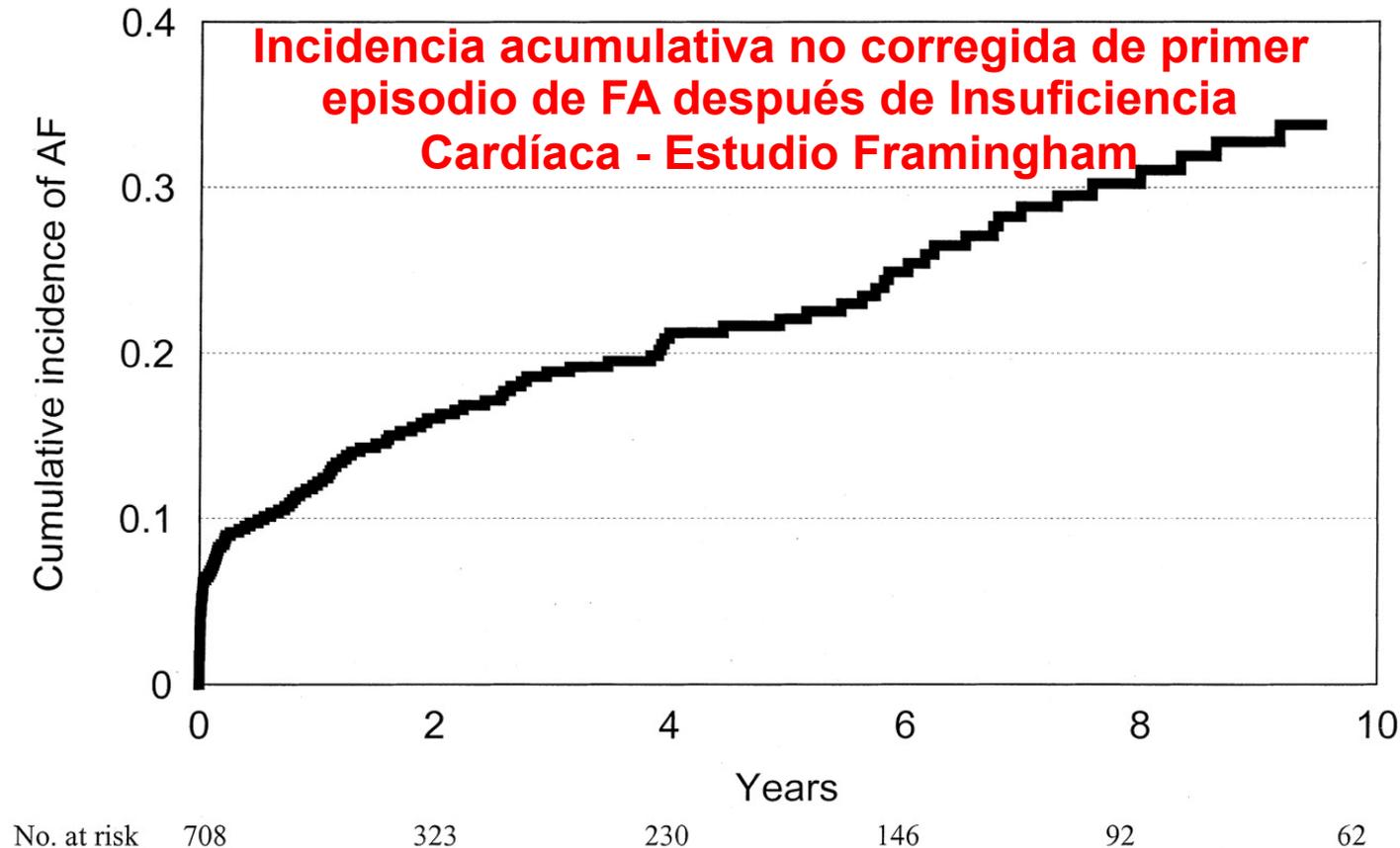
II-III

III-IV

IV



El 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca desarrolla FA dentro de los 4 años



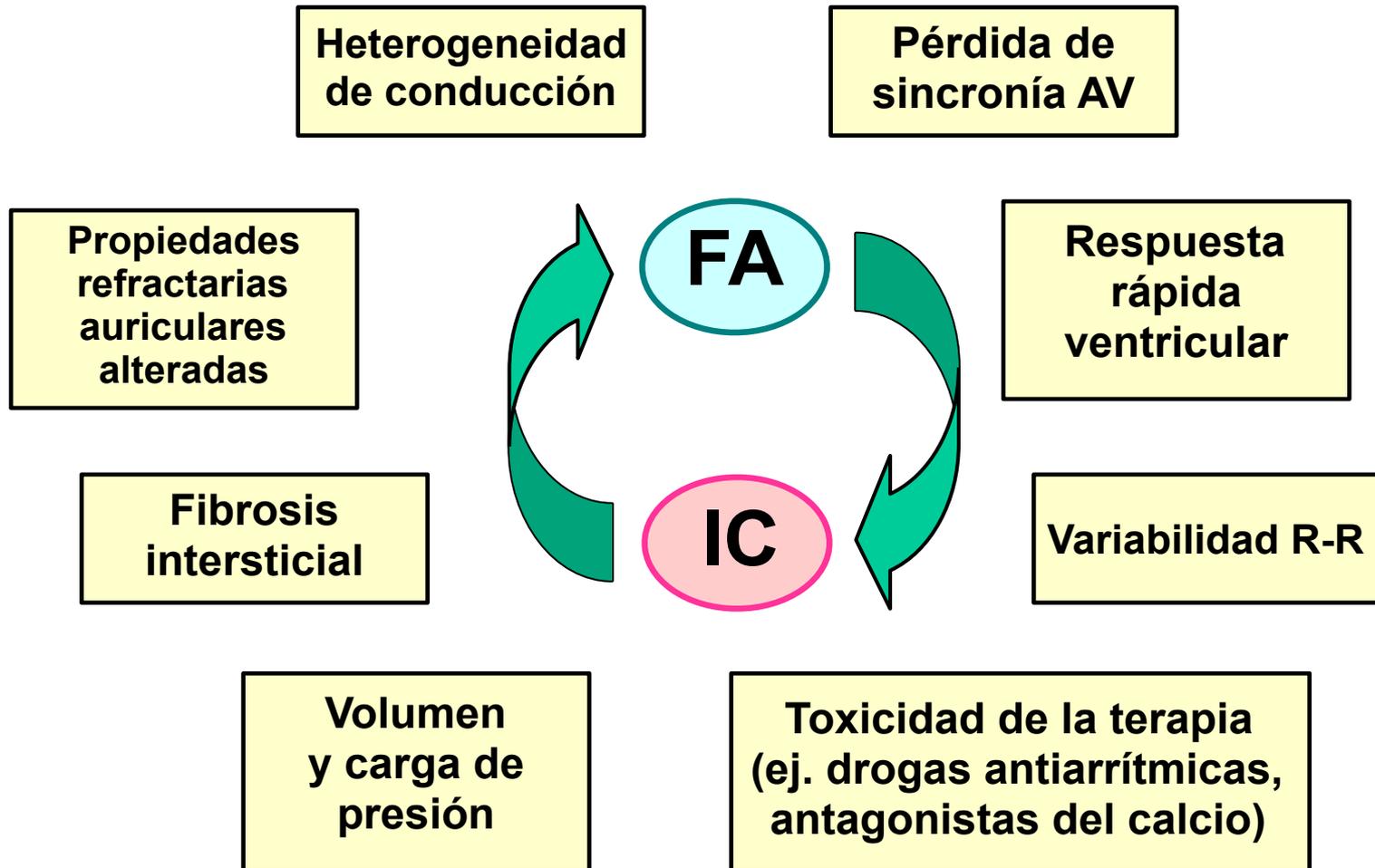
El desarrollo de FA se asoció con mortalidad aumentada: razón de riesgo de 1,6 (95% IC, 1,2 a 2,1) en hombres y 2,7 (95% IC, 2,0 a 3,6) en mujeres.

Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

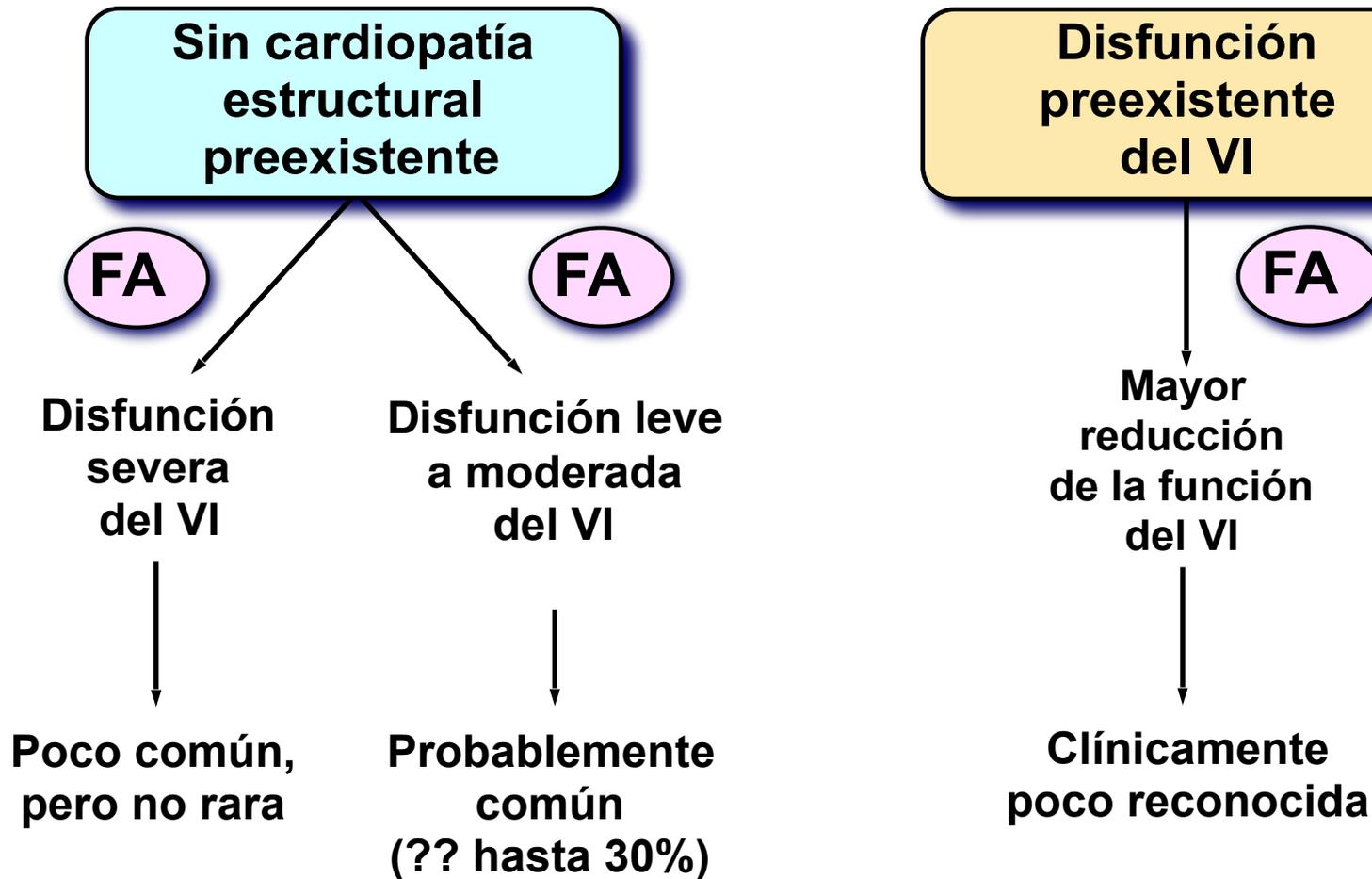
Relación compleja y recíproca entre insuficiencia cardíaca y FA:

- **La insuficiencia cardíaca puede causar FA (activación neurohumoral y estiramiento auricular)**
- **La FA puede promover la insuficiencia cardíaca (frecuencias ventriculares rápidas, contracciones irregulares)**

La fibrilación auricular (FA) engendra insuficiencia cardíaca (IC), y la IC engendra FA. Ciertos mecanismos contribuyen al inicio y mantenimiento de la FA y la IC.



Frecuencia de disfunción del VI inducida por FA: Perspectiva



Modelos de fibrilación auricular

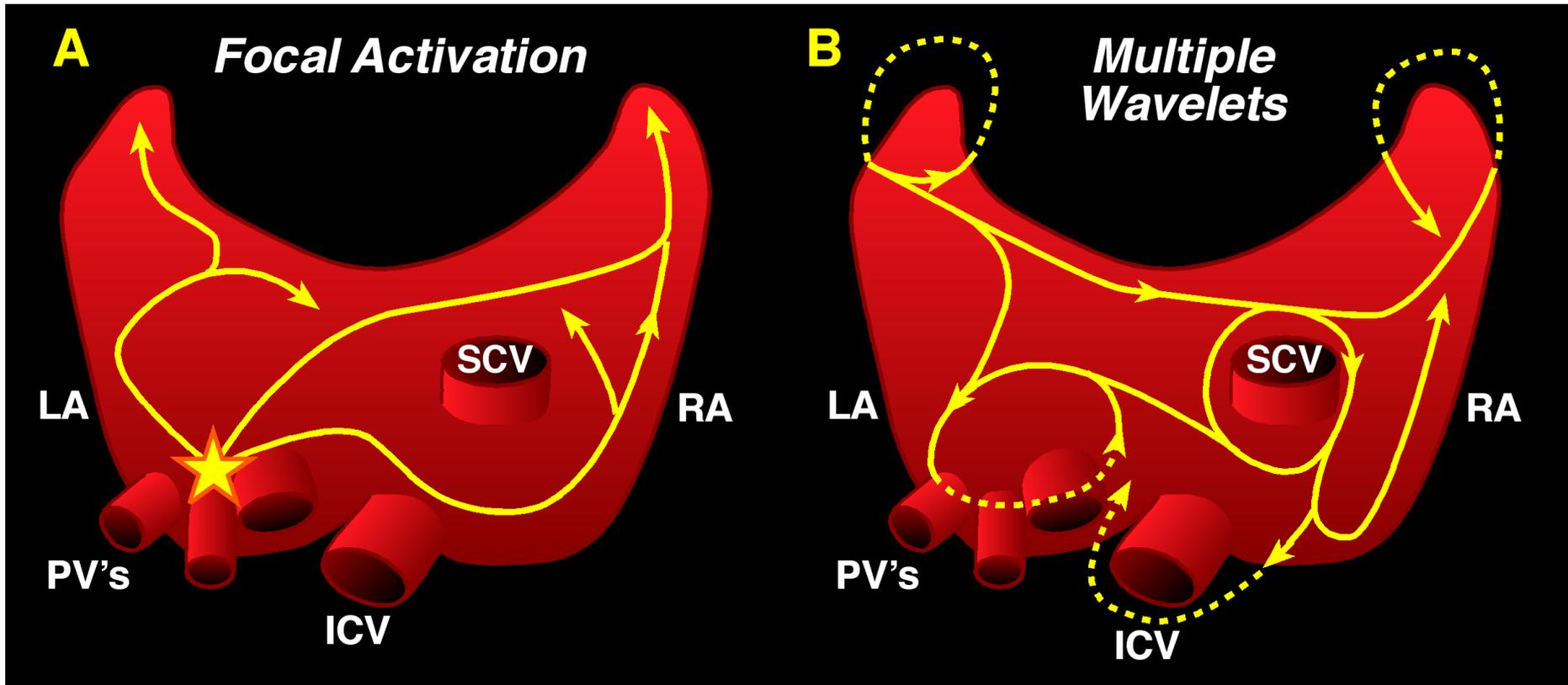
Reentrada

- Múltiples circuitos : Moe (1964)
- Reentrada funcional : Alessie (1984)
- Ondas espirales : Weiss/Garfinkel (1997)

Foco único

- Aconitina en orejuela de la aurícula derecha : Scherf (1947)
- Sitio de ablación focal: Hassaguerre (1996)

Mecanismos electrofisiológicos de la fibrilación auricular



Remodelado eléctrico en la fibrilación auricular

Δ
Current

~

↓ 60-70%

?

↓ 50-60%

↓ 50%

?

?

↑

↑

I_{Na}

I_{Ca}

I_f

I_{TO}

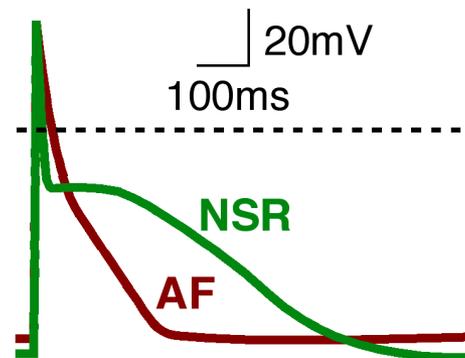
I_{Kuf}

I_{kr}

I_{KS}

I_{K1}

I_{KACh}



*Putative
Clone*

SCN5a

$\alpha 1C$

HCN2,4

Kv4.3

Kv1.5

ERG/miRP1

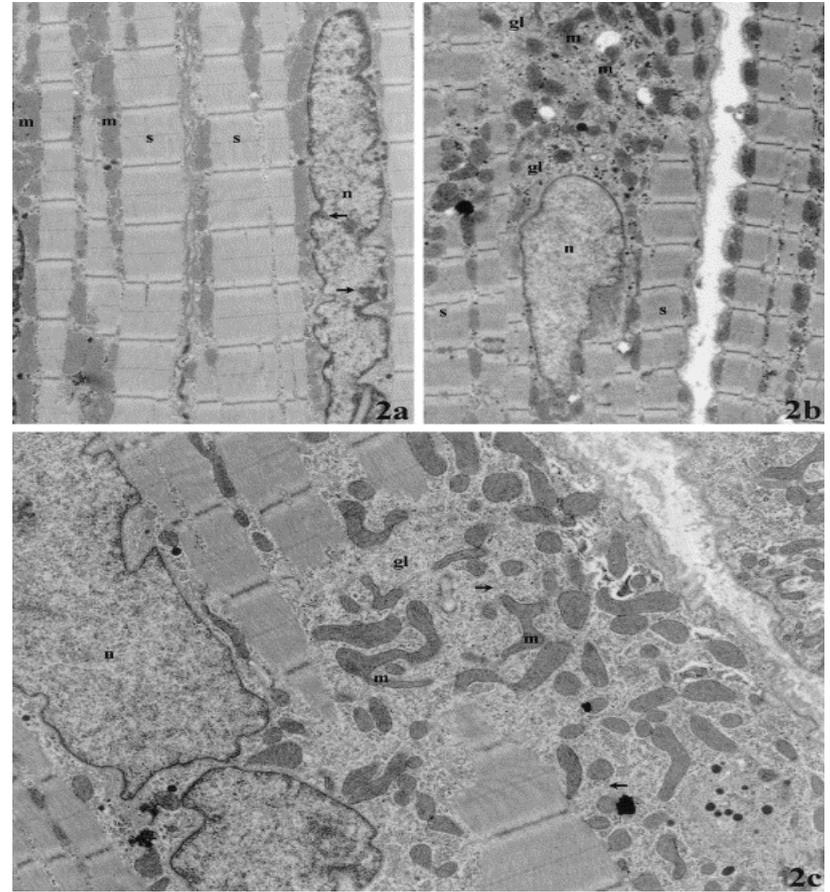
KvLQT1/minK

Kir 2.1, 2.3

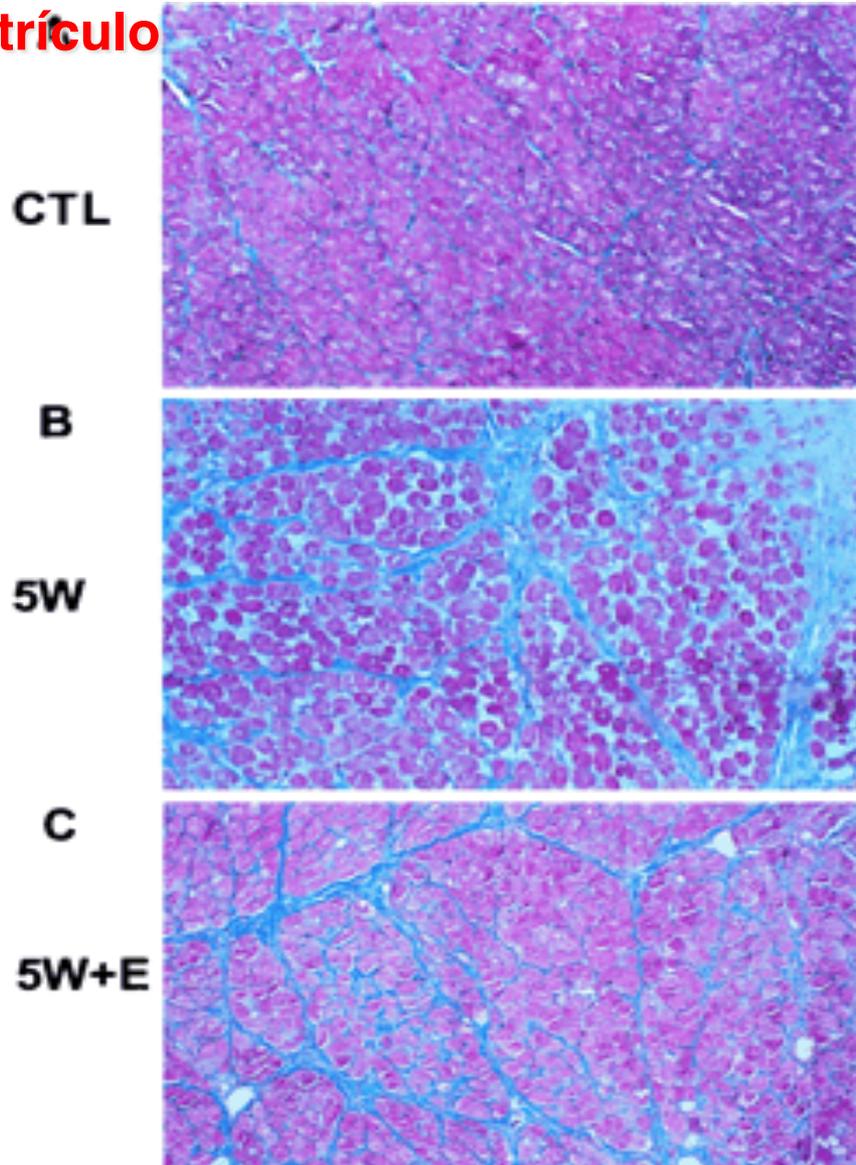
Kir 3.1 + Kir 3.4

Remodelado anatómico en la fibrilación auricular

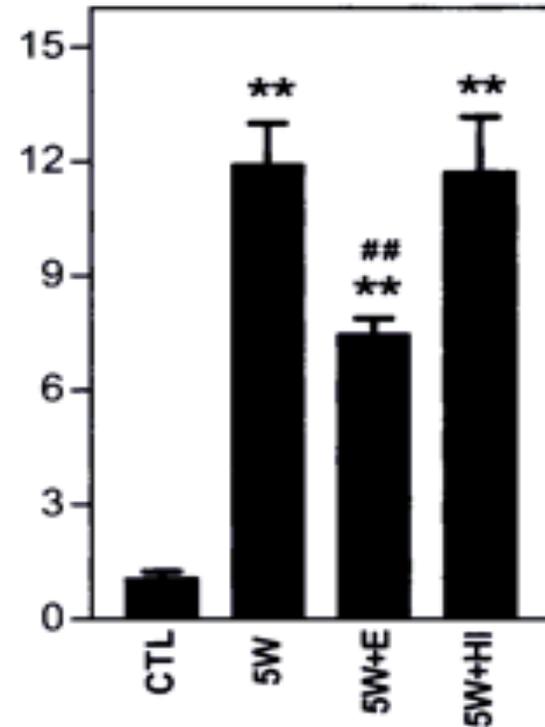
- Desdiferenciación de miocitos cardíacos
- - hipertrofia celular
- - fibrosis aumentada
- - glucógeno aumentado
- - rotura mitocondrial
- - dispersión de cromatina en el núcleo
- - distorsión sarcomérica



Efectos de la inhibición ECA en el desarrollo del sustrato de fibrilación auricular en caninos con ICC Inducida por estimulación taquicárdica del ventrículo



D % Connective Tissue



** P<0.01 vs CTL

P<0.01 vs 5W and 5W+HI

•El enalapril también redujo la duración promedio de la FA de 650 a 218 segundos.

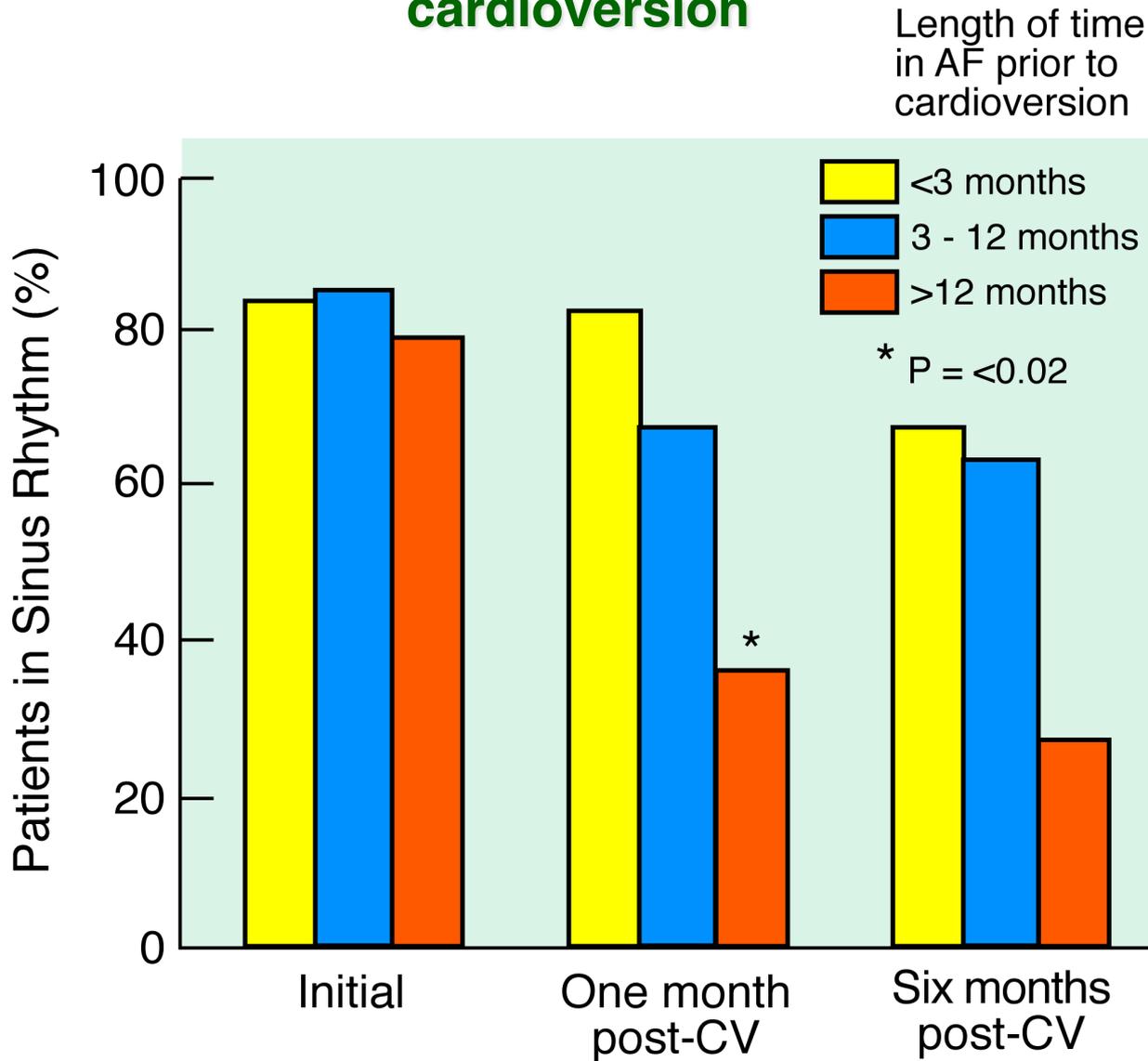
Li, D. Circulation 2001; 104:2608-14

Clasificación clínica de la FA

- **Paroxística** episodios < 48 horas; aborta
- **Persistente** >48 hs y < 6 meses; no se aborta
- **Permanente** > 6 meses; CV falla o no se intentó

- El **primer episodio detectado** debería definirse clínicamente
- **Secundaria** ej. tirotoxicosis, alcohol
- **Aislada** - sin evidencias de enfermedad ni clínicas ni en eco

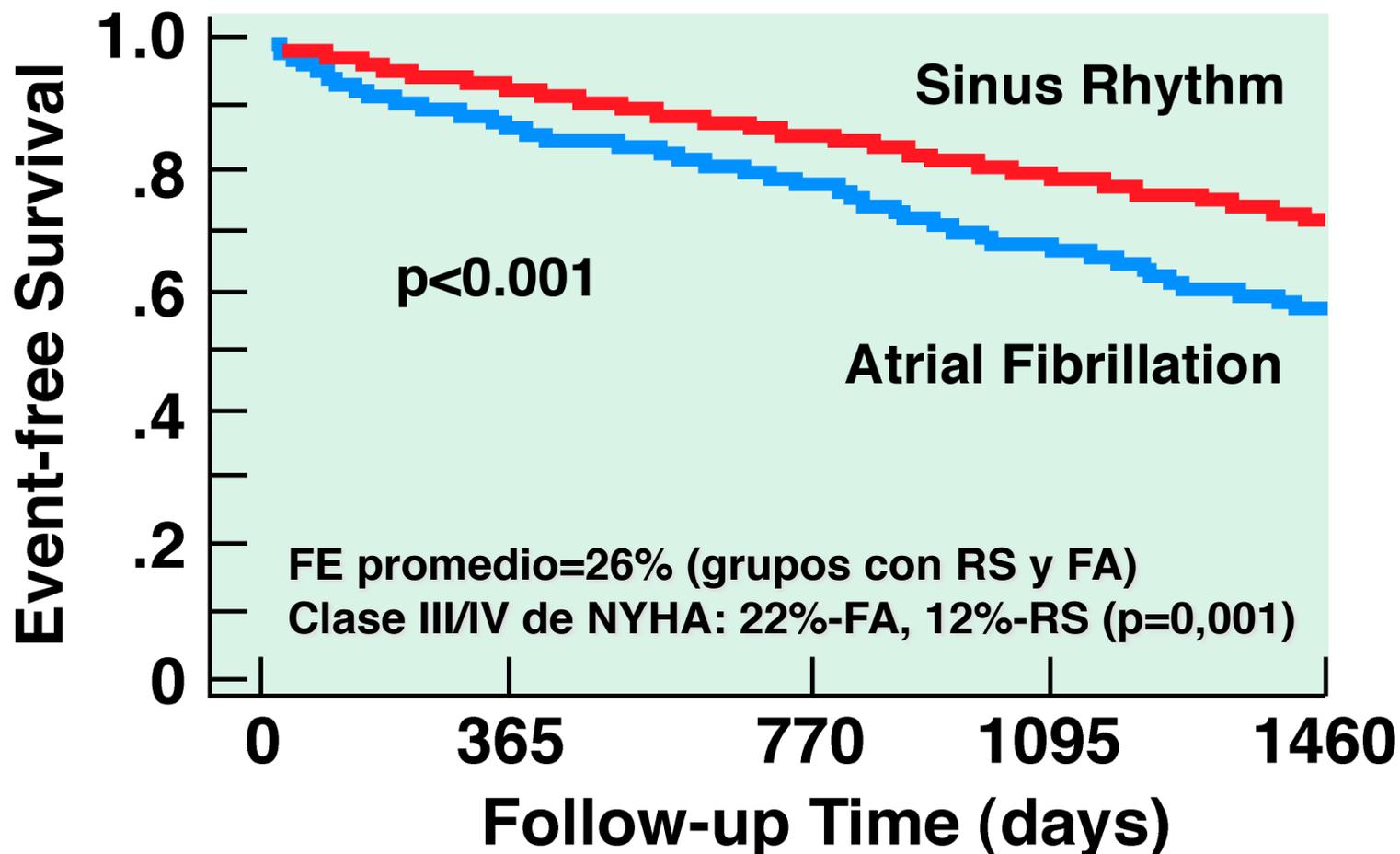
La duración de la fibrilación auricular predice la probabilidad de permanecer en ritmo sinusal normal después de cardioversión



**Fibrilación auricular
en la insuficiencia cardíaca:**

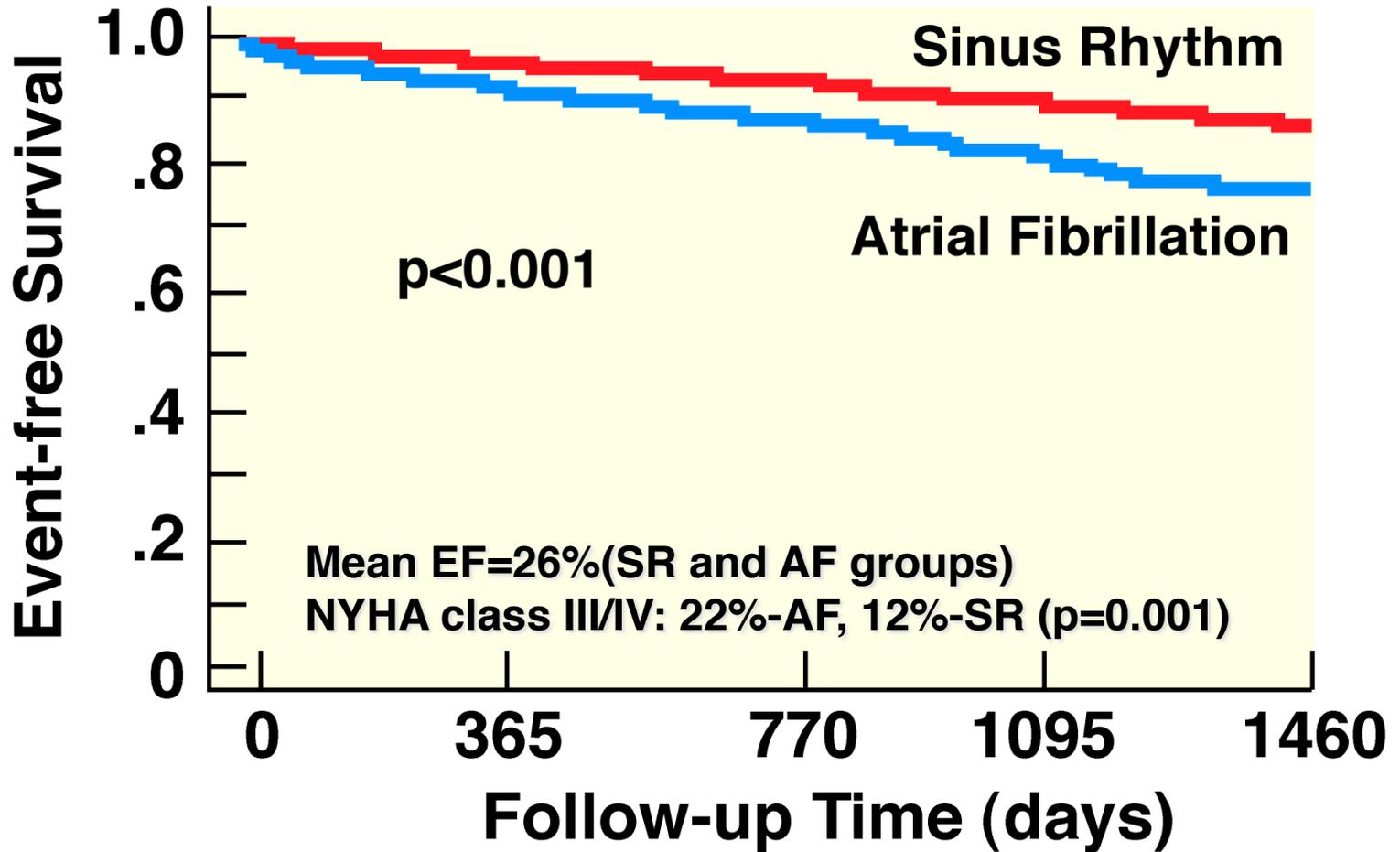
Pronóstico

Fibrilación auricular y riesgo de mortalidad – Ensayos SOLVD: Mortalidad por todas las causas



| | | | | | |
|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Sinus | 6,098 | 5,611 | 4,576 | 2,777 | 1,088 |
| Atrial Fib. | 419 | 357 | 288 | 159 | 50 |
| | (6.5%) | | | | |

Fibrilación auricular y riesgo de mortalidad – Ensayos SOLVD: muertes por falla de bomba



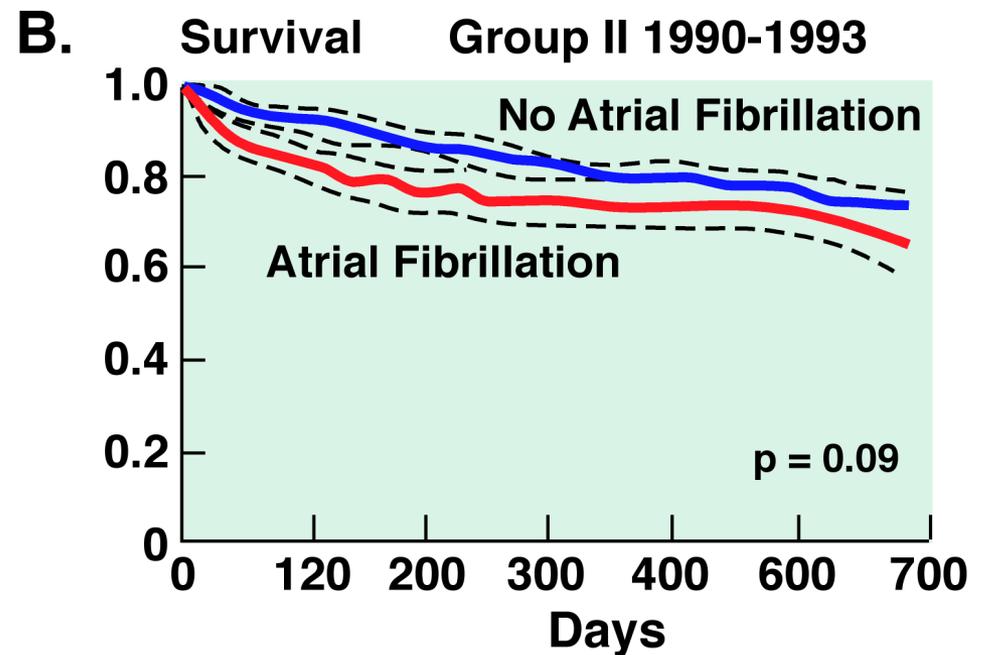
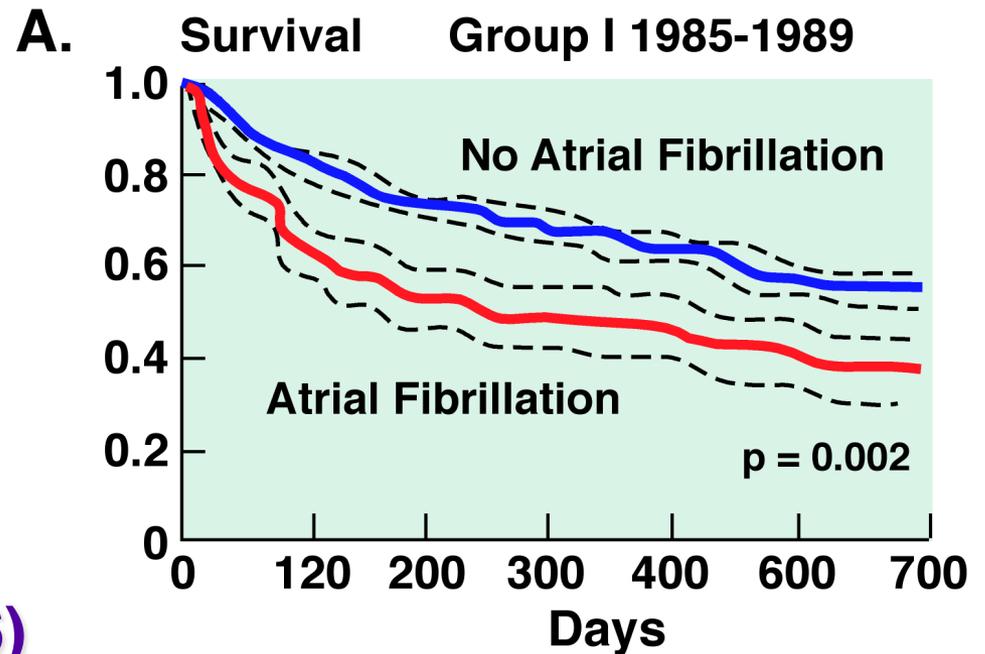
| | | | | | |
|-------------|---------------|-------|-------|-------|-------|
| Sinus | 6,098 | 5,611 | 4,576 | 2,777 | 1,088 |
| Atrial Fib. | 419 (6.5%) | 357 | 288 | 159 | 50 |

Ensayos SOLVD - Consecuencias

- **Mortalidad por todas las causas aumentada en aquellos con FA versus RS de base [34% vs 23%, $p < 0,001$]**
- **Muertes por falla de bomba en FA aumentadas [16,7% vs 9,4%, $p < 0,001$]**
- **Sin diferencias en muerte súbita entre los grupos con FA y RS**
- **Grupo con FA más propenso que el grupo con RS a alcanzar el punto final compuesto de muerte u hospitalización por ICC [45% vs 33%, $p < 0,001$]**
- **Sugiere que la FA está asociada a progresión de la disfunción sistólica del VI**

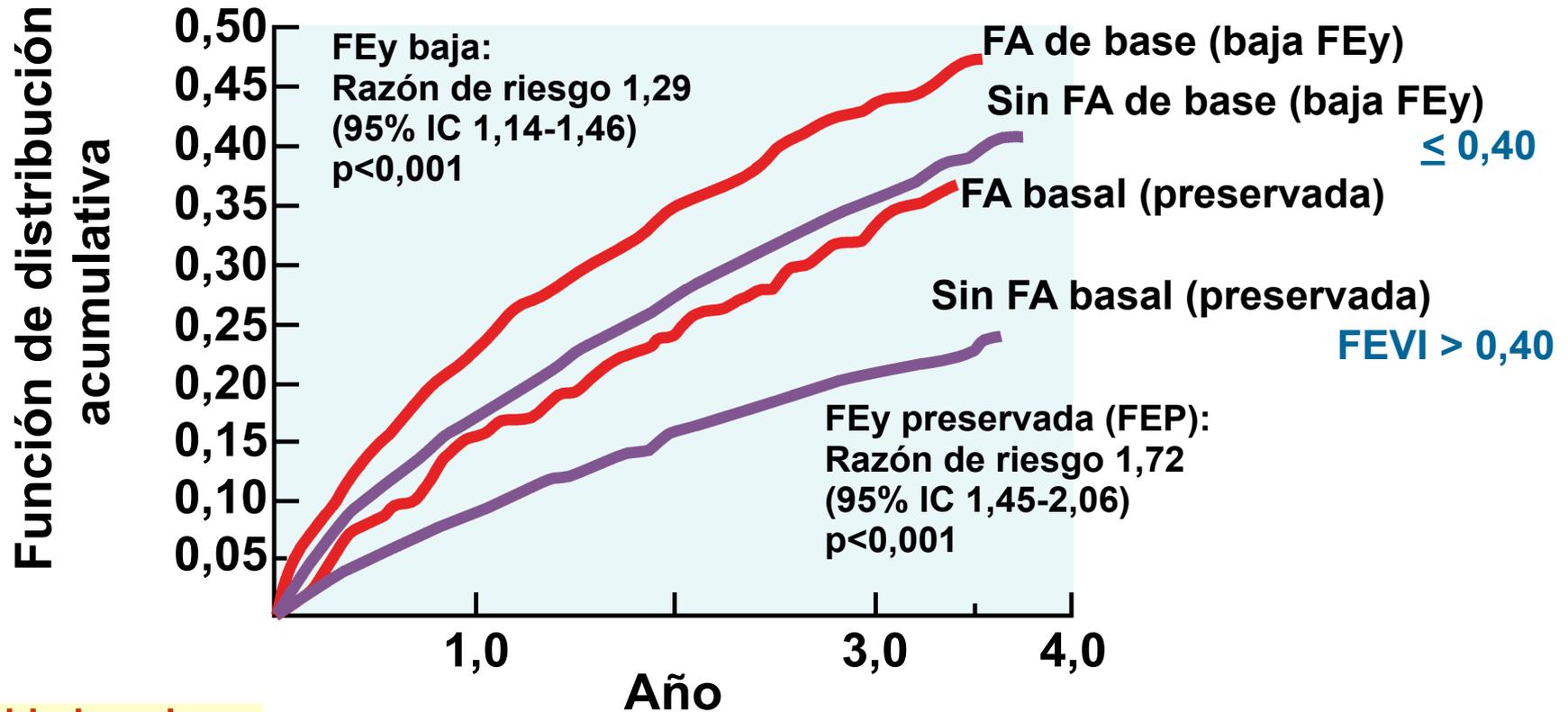
Sobrevida de pacientes con y sin FA

(datos de UCLA de 1996)



La fibrilación auricular es un marcador de peores resultados en insuficiencia cardíaca CHARM Olsson et al JACC 2006;47:1997

Período hasta muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca



Cantidad en riesgo

| | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|
| Sin FA y FEy baja | 3906 | 3207 | 2755 | 1963 |
| Sin FA y FEP | 2545 | 2294 | 2096 | 1276 |
| FA y FEy baja | 670 | 509 | 417 | 289 |
| FA y FEP | 478 | 399 | 353 | 203 |

La FA predijo mortalidad para los grupos con FEy preservada y FEy deprimida y muerte CV u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca para el grupo con FEy preservada

Importancia pronóstica de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva

| Estudio | Año | NYHA | No. de pacientes | Pacientes en FA | Seguimiento promedio (meses) |
|--------------|------|--------|------------------|-----------------|------------------------------|
| Middlekauff* | 1991 | III-IV | 390 | 75 | 19 |
| Bourassa* | 1993 | II-III | 6273 | 731 | 12 |
| Matthew* | 2000 | I-IV | 7788 | 866 | 37 |
| Dries* | 1998 | II-III | 6517 | 419 | 30 |
| Opasich** | 1998 | I-IV | 3327 | 755 | 12 |
| Mahoney** | 1999 | II-IV | 234 | 62 | 13 |
| Crijns** | 2000 | III-IV | 427 | 84 | 40 |
| Carson** | 1993 | II-III | 795 | 107 | 24 |

* Estudios que sugieren mortalidad significativamente aumentada asociada con fibrilación auricular (FA) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva

** Estudios en los que la fibrilación auricular no aumentó la mortalidad en forma significativa.

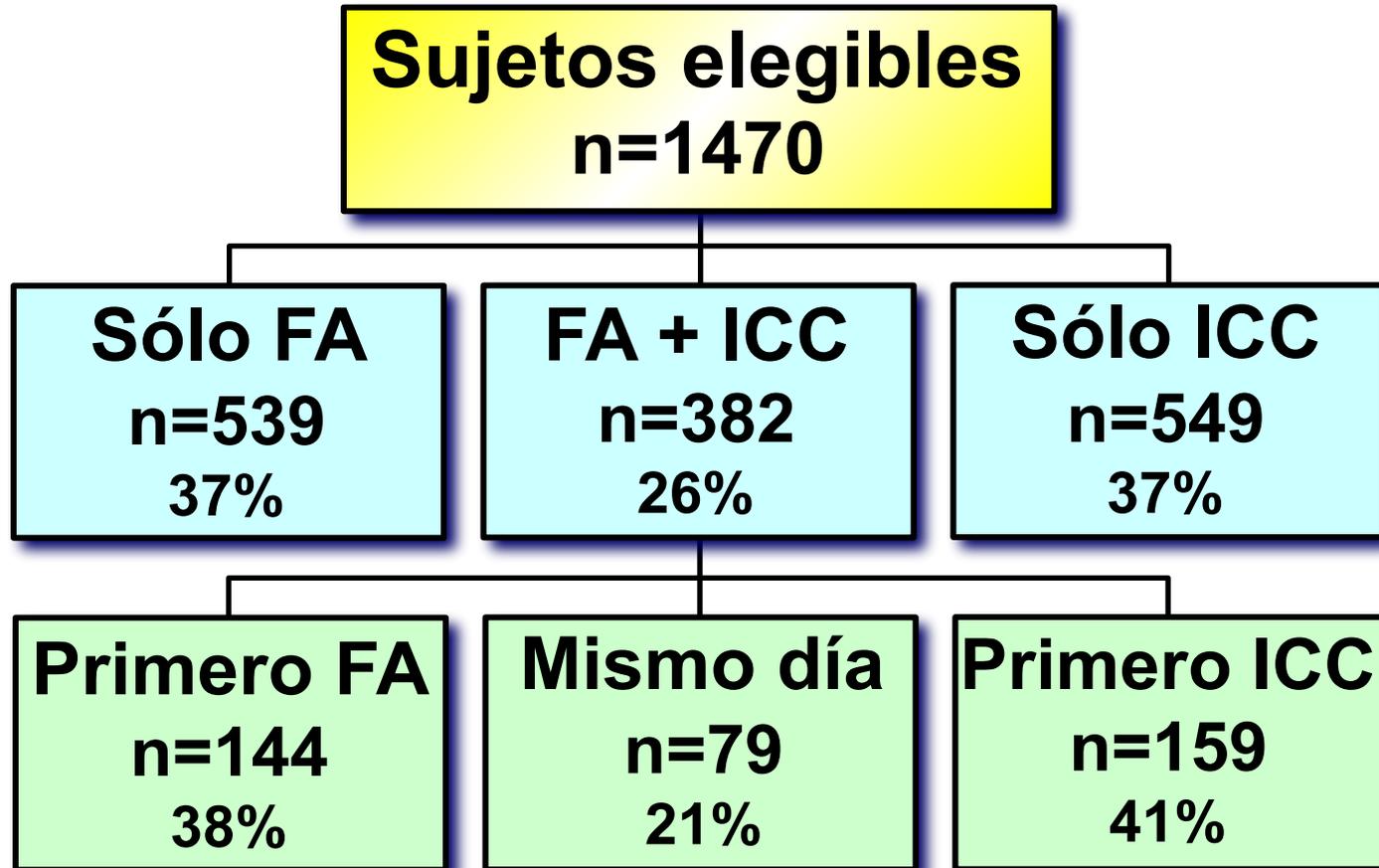
Ehrlich, J.R.J. Cardiovasc. Electrophy. 2002; 13:399-405

Importancia pronóstica de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (continuación)

| Estudio | MORTALIDAD | | | |
|--------------|------------|-----|-----|------------|
| | Total | RS | FA | Valor de P |
| Middlekauff* | 32% | 29% | 48% | 0,0013 |
| Bourassa* | 18% | NA | NA | <0,001 |
| Matthew* | 34% | 32% | 43% | <0,0001 |
| Dries (16)* | 27% | 23% | 34% | <0,001 |
| Opasich** | 16% | NA | NA | NS |
| Mahoney** | 19% | 16% | 23% | 0,21 |
| Crijns** | 50% | 47% | 60% | 0,04 |
| Carson** | 25% | 21% | 20% | 0,18 |

- * Estudios que sugieren mortalidad significativamente aumentada asociada con fibrilación auricular (FA) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva
- ** Estudios en los que la fibrilación auricular no aumentó la mortalidad en forma significativa

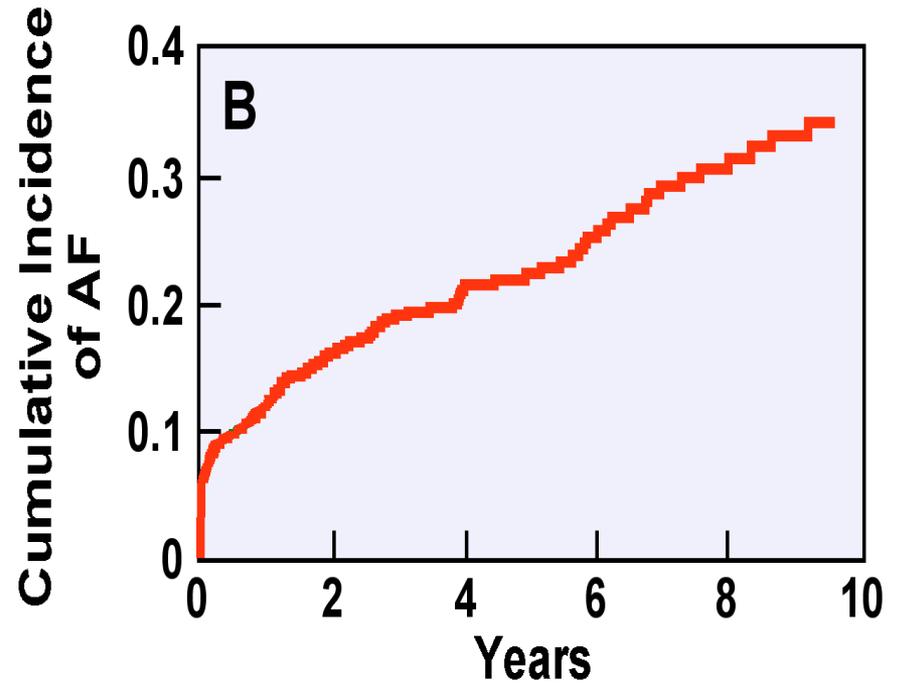
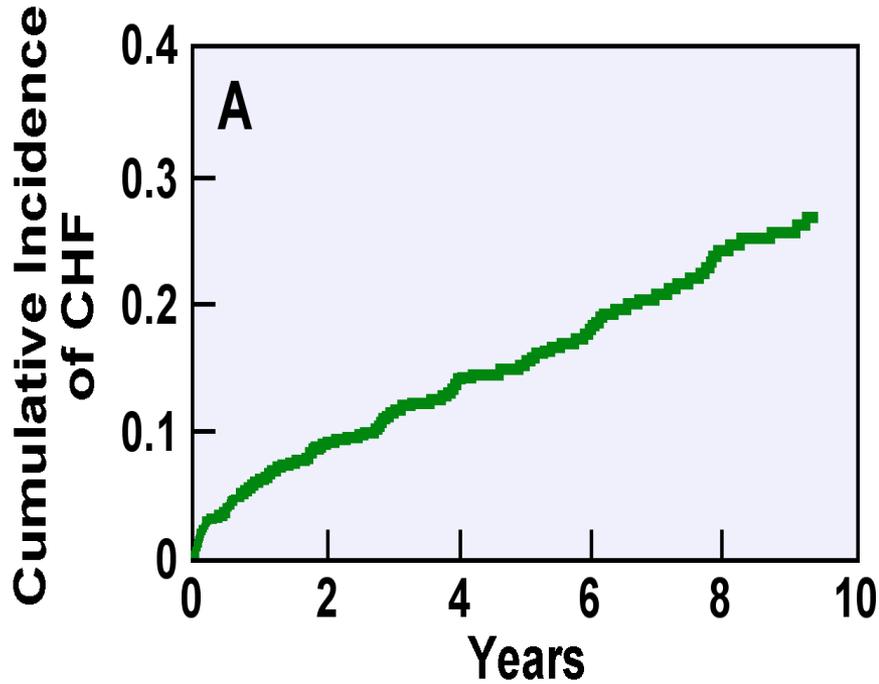
Estudio Framingham: Relaciones temporales de FA e ICC de nuevo inicio y su influencia conjunta sobre la mortalidad.



Los individuos con FA o ICC que posteriormente desarrollaron la otra enfermedad tienen un pronóstico pobre

Incidencia acumulativa no corregida de primera ICC en individuos con FA

Incidencia acumulativa no corregida de primera FA en individuos con ICC



| | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <i>No. at risk</i> | 683 | 454 | 360 | 250 | 171 | 120 |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

| | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| <i>No. at risk</i> | 708 | 323 | 230 | 146 | 92 | 62 |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|

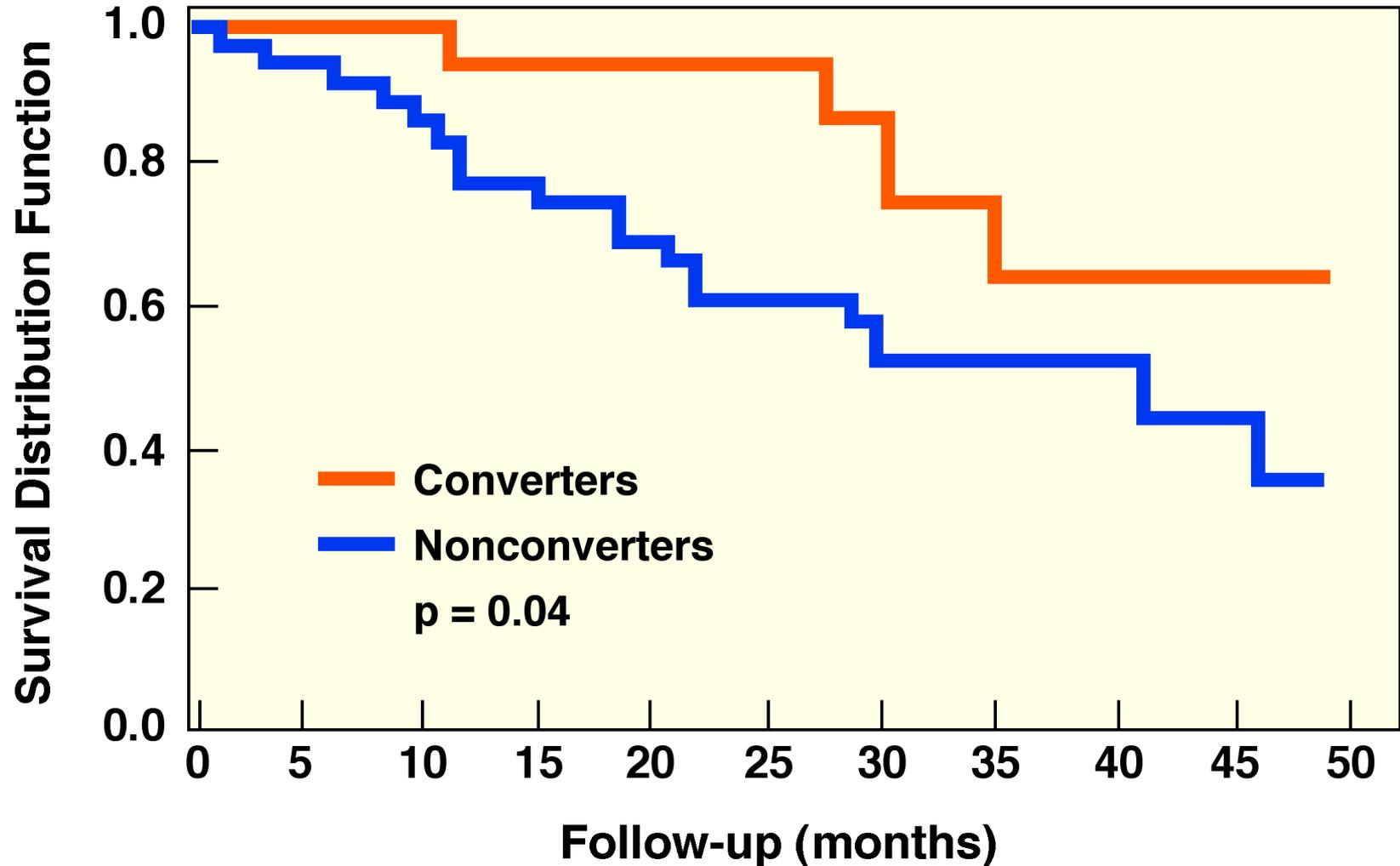
FA e ICC: Modelos de Cox multivariado de riesgos proporcionales

Examen del impacto de la enfermedad comórbida sobre la mortalidad

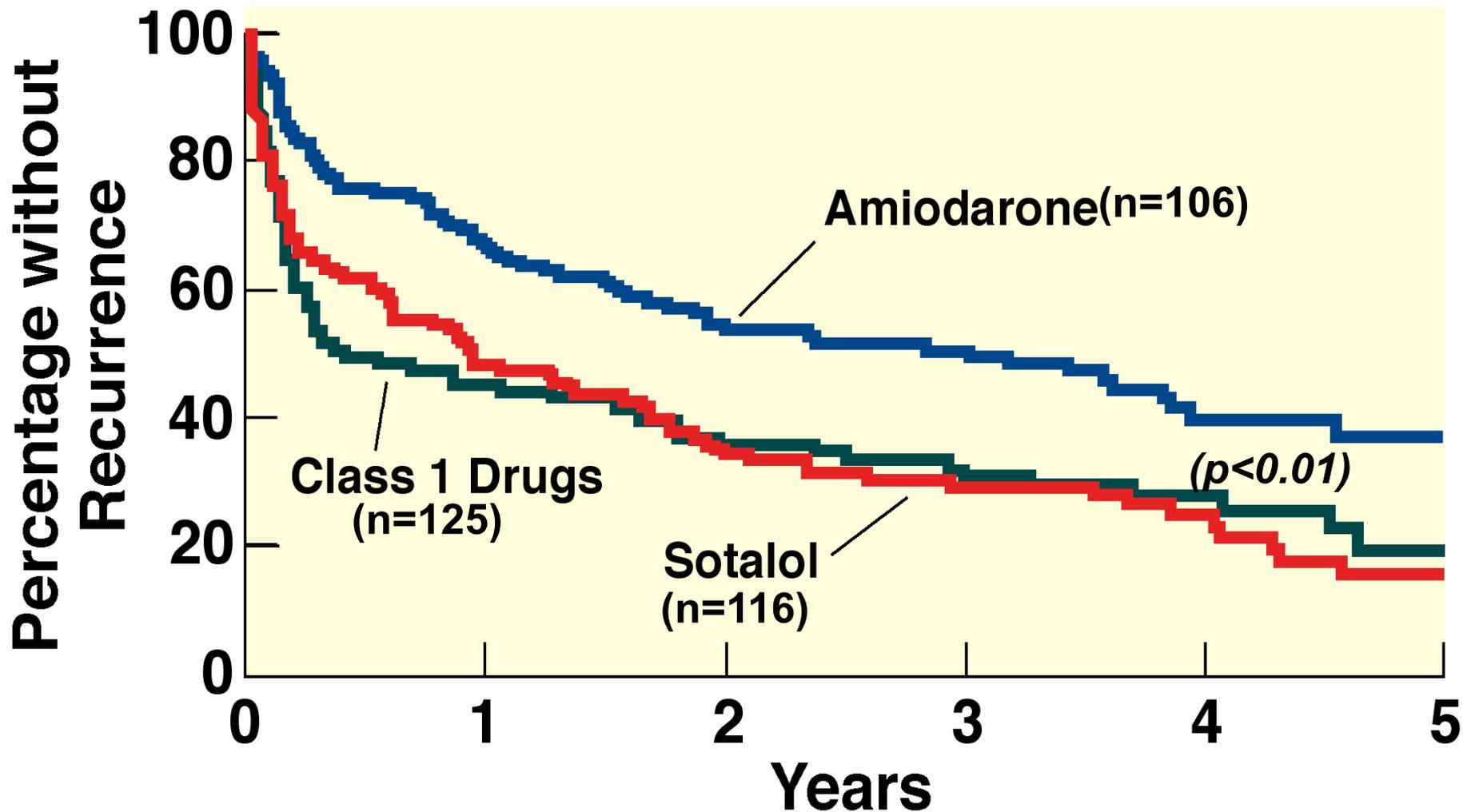
| Modelos | Hombres, RR corregida (95% IC) | Mujeres, RR corregida (95% IC) |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Enfermedad comórbida como variable dependiente de tiempo | | |
| (A) Mortalidad luego del impacto de FA en la incidencia de ICC | 2,7 (1,9 a 3,7) * | 3,1 (2,2 a 4,2) * |
| (B) Mortalidad luego del impacto de ICC en la incidencia de FA | 1,6 (1,2 a 2,1) ** | 2,7 (2,0 a 3,6) * |
| Enfermedad comórbida como variable categórica | | |
| (C) Mortalidad luego del impacto de FA previa en la ICC concurrente | 2,2 (1,6 a 3,0) * | 1,8 (1,3 a 2,3) * |
| | 2,4 (1,6 a 3,5) * | 1,4 (1,0 a 1,9) |
| (D) Mortalidad luego del impacto de ICC previa en la FA concurrente | 0,8 (0,6 a 1,0) | 1,2 (0,9 a 1,6) |
| | 1,0 (0,7 a 1,4) | 1,1 (0,8 a 1,5) |

* p<0,0001, ** p<0,001

Curvas de sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca y FA que revirtieron (n=16) y no revirtieron (n=35) a ritmo sinusal estando en tratamiento con amiodarona



AFFIRM: Subestudio de drogas antiarrítmicas



Uso de drogas en pacientes con FA

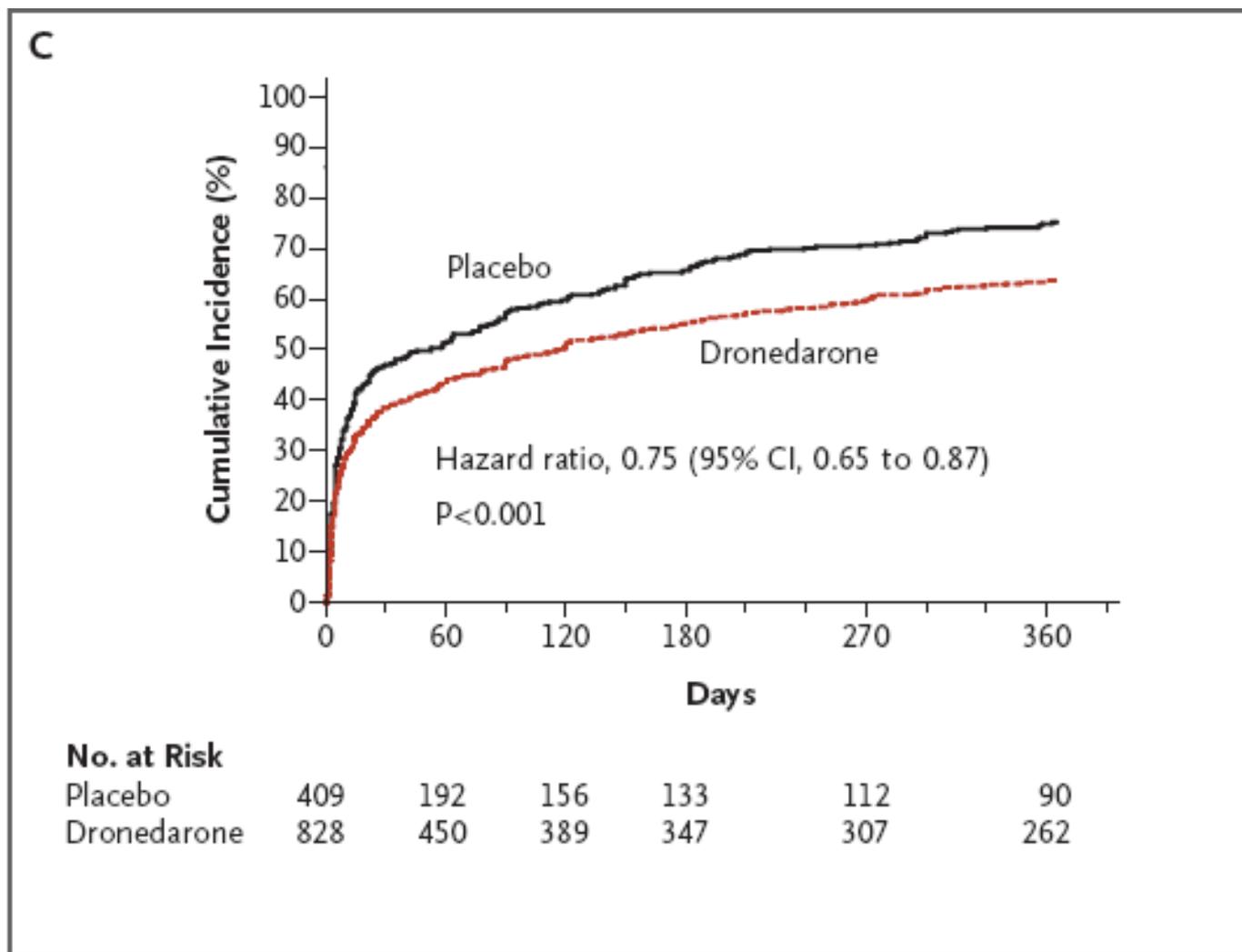
| Agente | 1991- 1992 (%) | 1999- 2000 (%) | p por tendencia |
|--------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| Agentes de control de frecuencia | 71,6 | 56,2 | 0,01 |
| Digoxina | 64,4 | 36,7 | <0,001 |
| Beta bloqueantes | 16,3 | 22,2 | 0,09 |
| Bloqueantes del canal de calcio | 15,8 | 13,5 | 0,13 |
| Agentes de control de Ritmo | 9,8 | 12,2 | 0,88 |
| Quinidina | 5,0 | 0,0 | 0,01 |
| Amiodarona | 0,2 | 6,4 | <0,001 |
| Agentes antitrombóticos | 35,9 | 46,4 | 0,05 |
| Anticoagulantes orales en pacientes \geq 80 años | 14,3 | 47,5 | <0,001 |
| Anticoagulantes en pacientes con alto riesgo de ACV | 25,0 | 46,5 | 0,002 |

Fang MC et al. *Arch Intern Med* 2004 Jan 12;
164(1):55-60.

Curva de Kaplan-Meier acumulativa de Incidencia adjudicada de primera recurrencia de fibrilación o aleteo auricular

**Dronaderona
(n=828)
Placebo
(n=409)**

**FEy=58%
Paroxística –
70%
Persistente
30%**



Drogas para el mantenimiento del ritmo sinusal en ICC

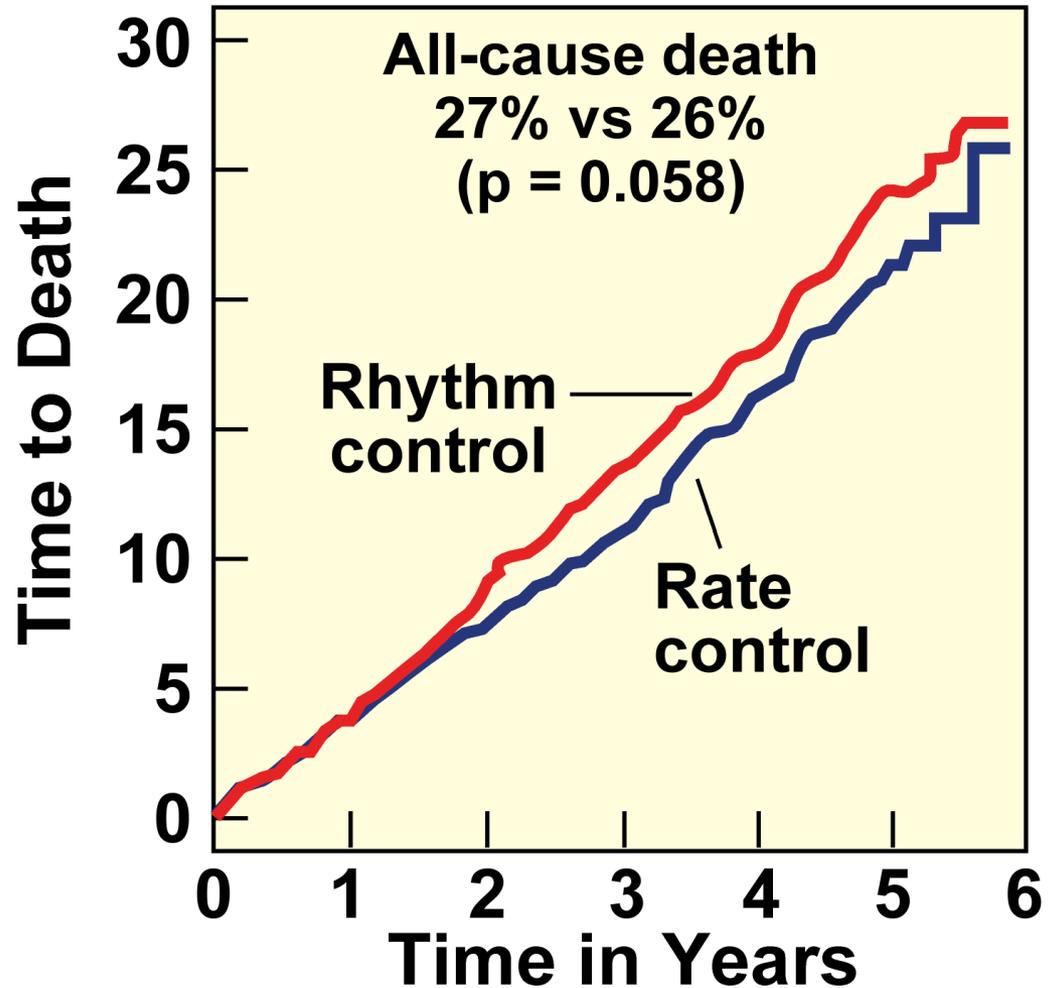
| | | | |
|-------------------------|----------------------------------------|--------------------|-------------------|
| IA | IC | III | |
| <i>Quinidina</i> | | <i>Flecainida</i> | <i>Sotalol</i> |
| <i>Procainamida</i> | | <i>Propafenona</i> | Amiodarona |
| <i>Disopirarnida</i> | | <i>Moricizina</i> | <i>Ibutilida</i> |
| | | | Dofetilida |
| II | IV | | |
| Beta Bloqueantes | Bloqueantes del Canal de Calcio | | |

(Rol emergente: inhibidores ECA, BRA)

La FDA aprobó: Quinidina, Flecainida, Propafenona, Ibutilida, Sotalol, Dofetilida
La AMIODARONA NO está aprobada por la FDA para el tratamiento de fibrilación auricular

AFFIRM

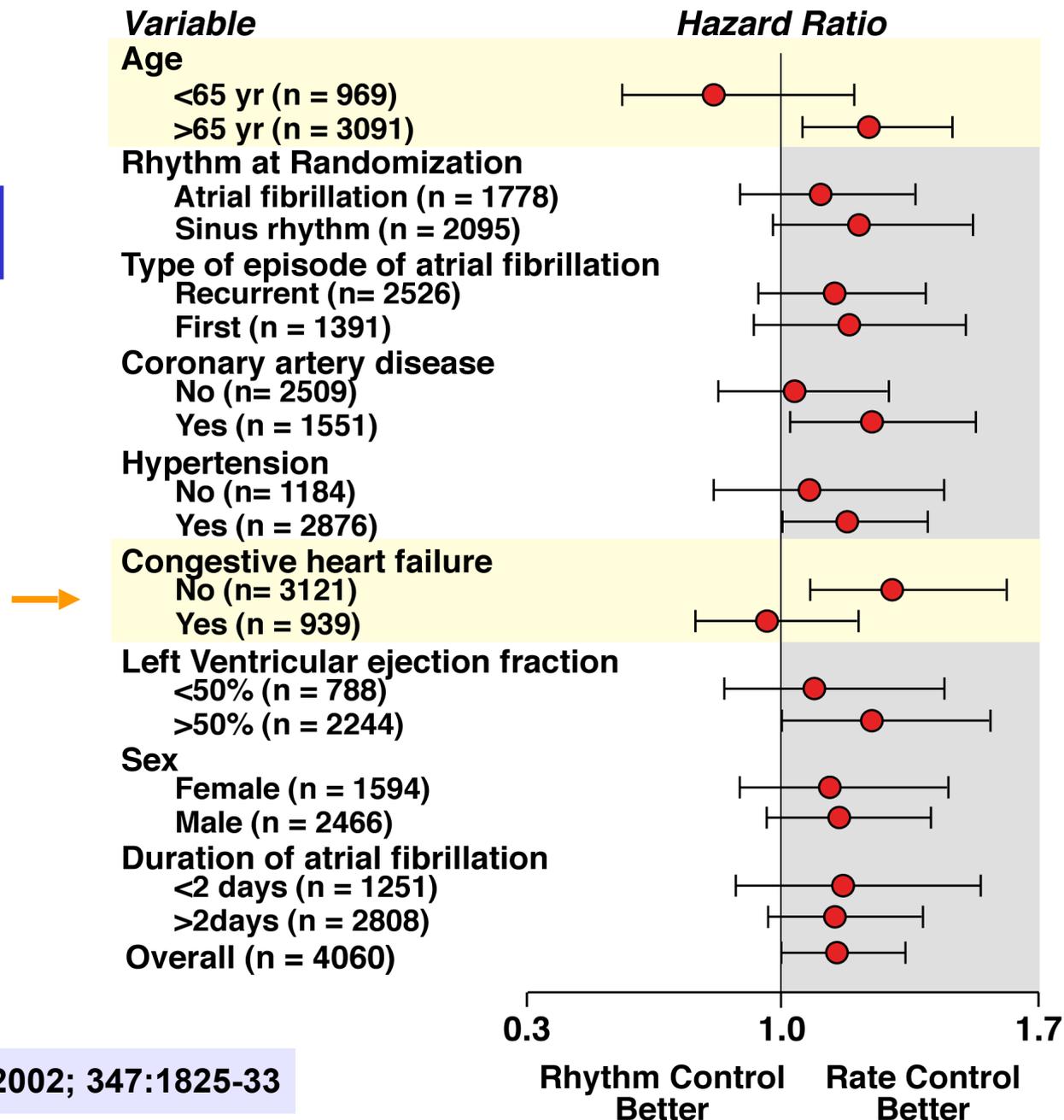
- 214 centros en EE.UU./Canadá
- N = 4060
- Edad ≥ 65 años
- \geq factor de riesgo para tromboembolia
- FA >6 horas, <6 meses
- 1 episodio FA dentro 12 sem
- Sin contraindicaciones para W
- Seguimiento 3,5 (2-6) años
 - HTA 51%, FA solitaria 26%
- 2033 control de ritmo
- 2027 control de frecuencia



AFFIRM Investigators, NEJM, Dec 5th, 2002

Después de corrección de factores de confusión
p = 0,034

Ensayo AFFIRM



AFFIRM Investigators, NEJM 2002; 347:1825-33

Clinical Trials

Trial Summary

Title: Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF - Presented at AHA 2007)

Year Presented: 2007

Topic(s): Arrhythmias, Heart Failure/Transplant

Summary Posted: 11/6/2007

Writer: Ms. Sabina A. Murphy ([view disclosure](#))

Description

The goal of the trial was to evaluate rhythm control with rate control among patients with heart failure and atrial fibrillation.

Drugs/Procedures Used

Patients were randomized to rhythm control (n = 682) or rate control (n = 694). Rhythm control included use of electrical cardioversion combined with antiarrhythmic drugs, including amiodarone as first line therapy and dofetilide and sotalol if needed, and additional non-pharmacological therapy in resistant patients. Rate control included use of beta-blockers, digoxin or pacemaker and AV node ablation if necessary. Patients were to receive optimal heart failure therapy and anticoagulation.

Principal Findings

At baseline, 31% of patients had NYHA class III or IV heart failure. Mean LVEF was 27%. Atrial fibrillation was paroxysmal in 31% of patients and persistent in 69%. By trial design, rhythm control was predominantly done with amiodarone (82%) with less use of sotalol (1.8%) and dofetilide (0.4%) in the rhythm control cohort. In the rate control group, beta-blockers were used in 88% of patients and digoxin in 75%. Crossover from rhythm to rate control occurred in 21% of the rhythm group and from rate to rhythm control in 10% of the rate group.

There was no difference in the primary endpoint of cardiovascular death between the groups (26.7% of the rhythm control group vs. 25.2% of the rate control group, hazard ratio [HR] 1.06, 95% CI 0.86-1.30, p = 0.59). There was also no difference in total mortality (31.8% vs. 32.9%, p = 0.73), stroke (2.6% vs. 3.6%, p = 0.32), worsening heart failure (27.6% vs. 30.8%, p = 0.17) or the composite of CV death, stroke, or worsening CHF (42.7% vs. 45.8%, p = 0.20) for rhythm control vs. rate control, respectively. In the rhythm control group, 39% had cardioversion compared with 8% of the rate control group (p = 0.0001). Bradyarrhythmias were more common in the rhythm control group (8.5% vs. 4.9%, p = 0.007).

Interpretation

Among patients with heart failure and atrial fibrillation, use of rhythm control was not associated with differences in cardiovascular mortality compared with rate control through a mean follow-up of 3 years.

Results of the present study are similar to those of the AFFIRM trial, which also showed no impact on mortality with rhythm control compared with rate control for management of atrial fibrillation. Atrial fibrillation has adverse hemodynamic effects, due in part to an excessive ventricular rate, irregularity of ventricular response, and loss of atrial contraction. These adverse hemodynamic effects could potentially have an unduly negative influence in patients with CHF. Conversely, restoring sinus rhythm can improve cardiac output, exercise capacity, and maximal oxygen consumption. Despite these potential benefits with rhythm control, no impact was observed on clinical events, even worsening heart failure.

Related Resources

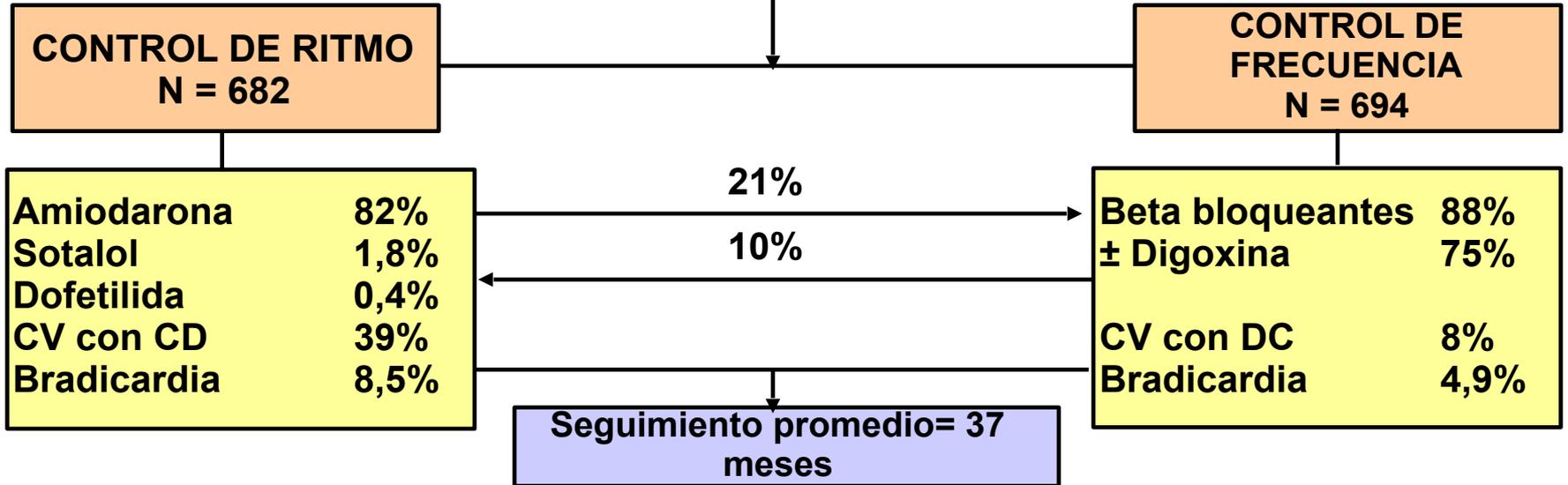
Related Trial:  [Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management \(AFFIRM\)](#)

Related Trial:  [Management of Atrial Fibrillation Suppression in AF-HF Comorbidity Therapy \(MASCOT - Presented at AHA 2007\)](#)

Ensayo FA - ICC

Clase II-IV NYHA; FEy <35%

Un episodio de FA dentro de los últimos 6 meses
(paroxístico 31%; persistente 69%) edad promedio 67 años; 18% F; FEy promedio 27%



| | CONTROL DE RITMO | CONTROL DE FRECUENCIA | |
|-----------------------|------------------|-----------------------|----------|
| 1º Mortalidad CV | 26,7% | 25,2% | p = 0,59 |
| RR = 1,06 (0,86-1,30) | | | |
| 2º Mortalidad Total | 31,8% | 32,9% | p = 0,73 |
| ACV | 2,6% | 3,6% | p = 0,32 |
| ICC empeorando | 27,6% | 30,8% | p = 0,17 |

RESULTADO: NO hay diferencias en los resultados clínicos con un seguimiento promedio de 3 años

La elección de control de frecuencia vs control de ritmo debería individualizarse para cada paciente

Control de frecuencia preferido

- Mínimamente sintomática
- Intolerancia o ineficacia de droga antiarrítmica
- Riesgo de proarritmia
- ? Edad >65 años
- FA propensa a recurrir
- Preferencia del paciente

EL CONTROL DE FRECUENCIA NO ES una ESTRATEGIA INFERIOR (4 ensayos)

Anticoagular basándose en los factores de riesgo de ACV

Control de ritmo preferido

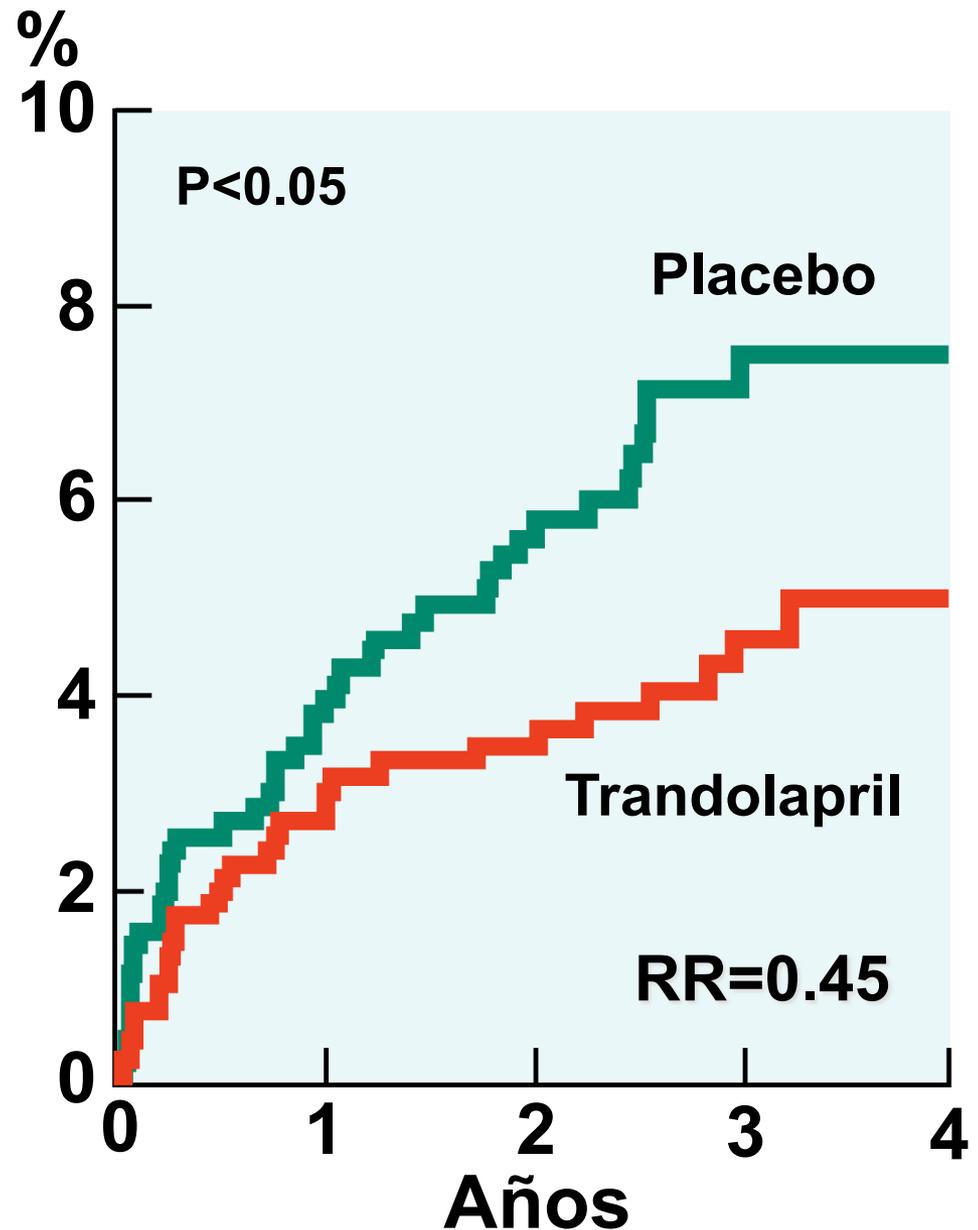
- Altamente sintomática
- La droga antiarrítmica es tolerada y es efectiva
- ? RF de FA 'Focal' disponible
- ? Edad <65 años (AFFIRM)
- **Pacientes con ICC (AFFIRM)**
- Preferencia del paciente

MÁS DEL 50% DE LOS EPISODIOS DE FA SON ASINTOMÁTICOS EN PTES 'SINTOMÁTICOS'

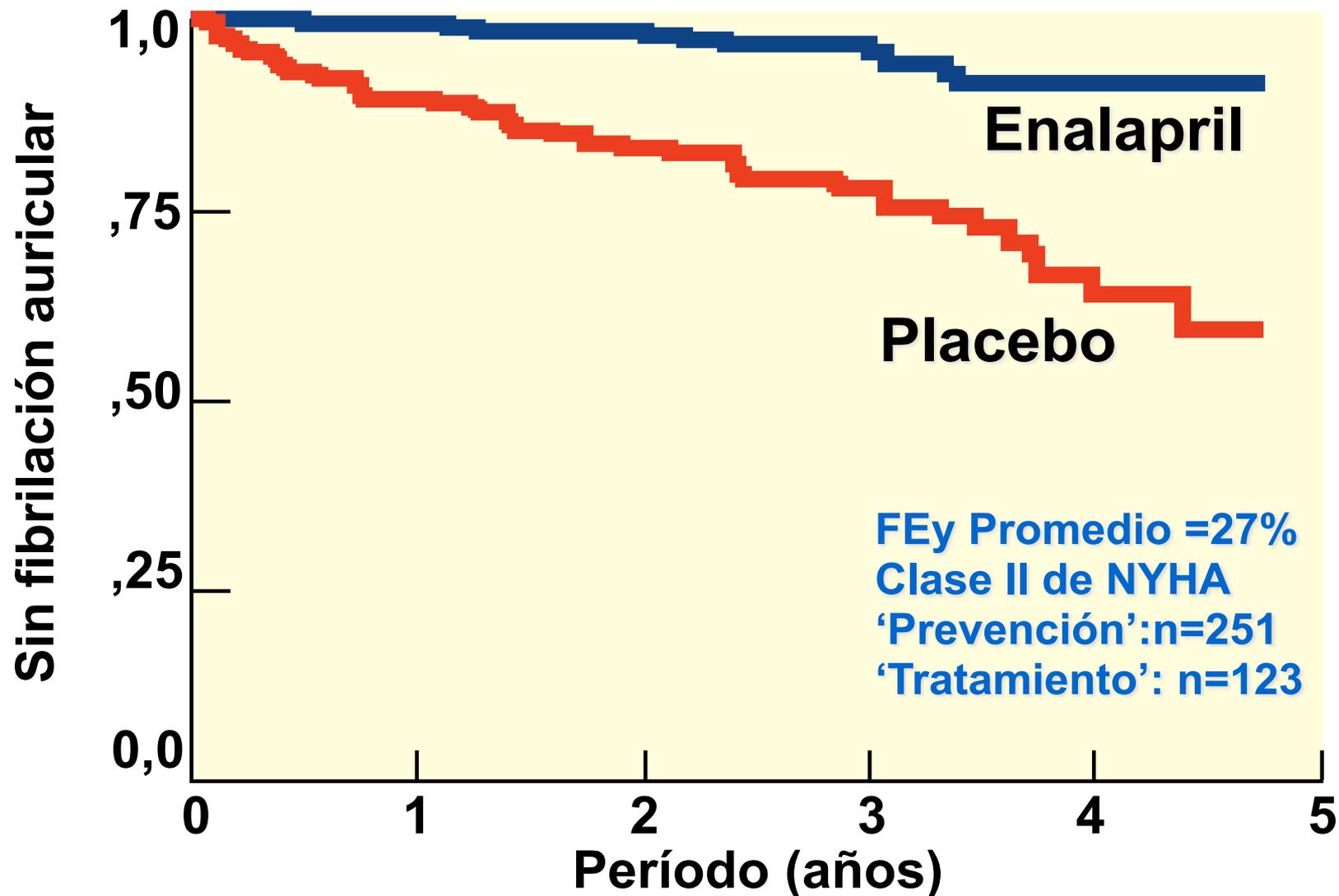
La anticoagulación aún es necesaria si hay factores de riesgo de ACV presentes

Estudio TRACE

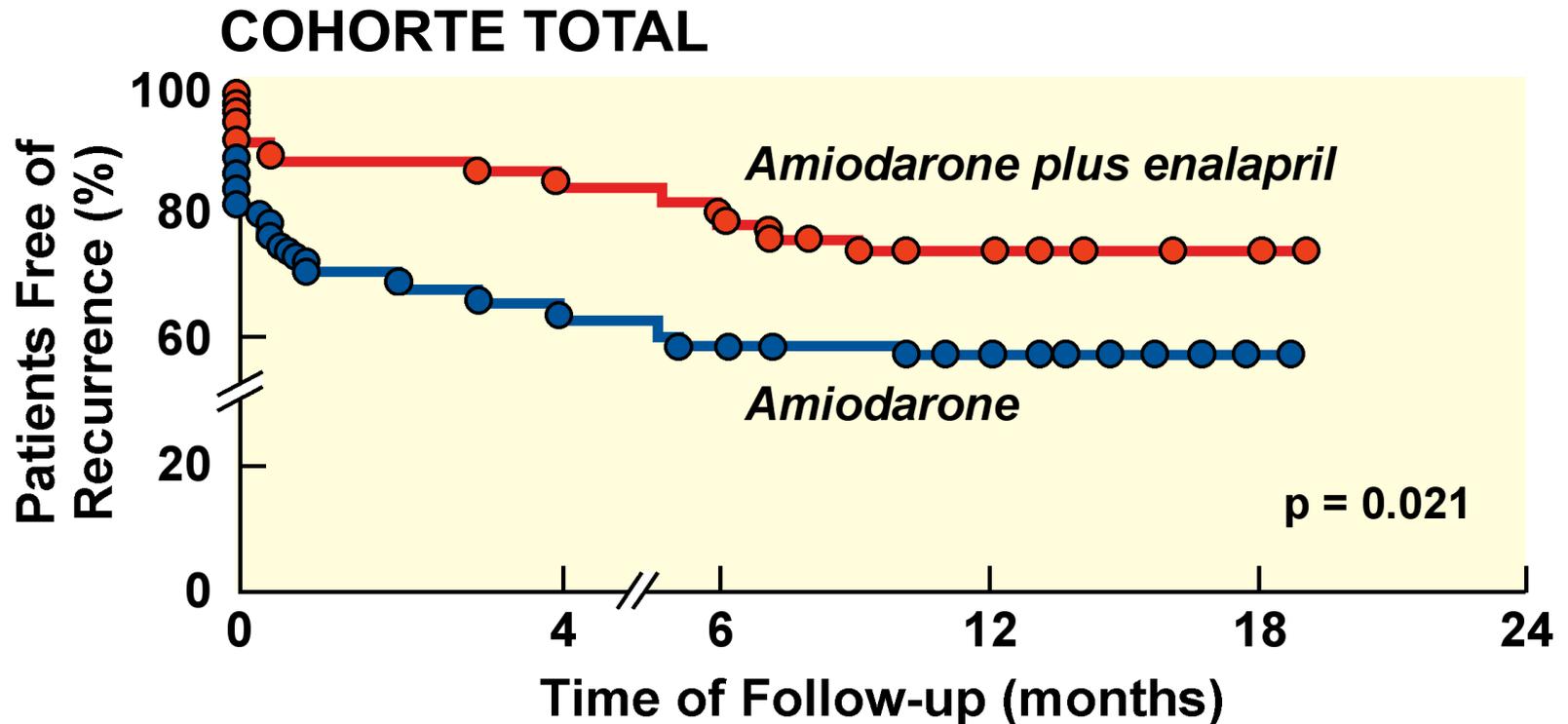
Incidencia de FA durante seguimiento de cuatro años en 1577 pacientes post IM con FEy reducida (promedio 33%) y ritmo sinusal basal ($RR=0,45$)



Ausencia de FA en 374 pacientes del “Ensayo SOLVD” asignados al azar a enalapril o placebo



Uso de enalapril en el mantenimiento de ritmo sinusal después de cardioversión por fibrilación auricular persistente de larga evolución



| <u>Number at Risk</u> | | | | | | |
|-----------------------|----|----|----|----|----|---|
| Combination | 70 | 59 | 55 | 52 | 52 | 0 |
| Amiodarone | 75 | 47 | 44 | 43 | 43 | 0 |

Heart Rhythm Disorders

Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers

A Meta-Analysis

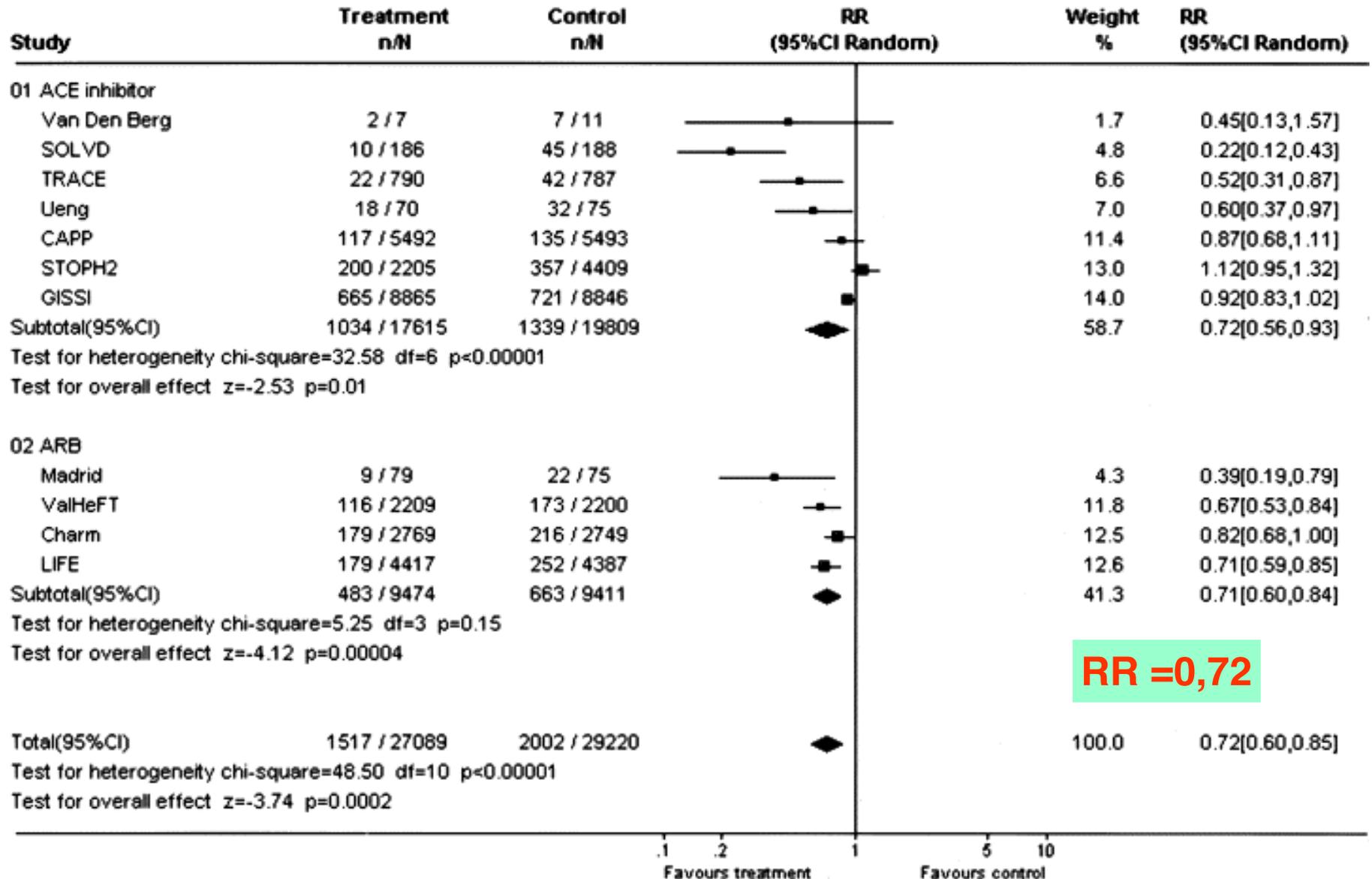
Jeff S. Healey, MD,* Adrian Baranchuk, MD,* Eugene Crystal, MD,† Carlos A. Morillo, MD,*
Michael Garfinkle, BA,† Salim Yusuf, MD, PHD,* Stuart J. Connolly, MD*

Hamilton and Toronto, Ontario, Canada

PREVENCIÓN DE FA CON INHIBICIÓN DE ANGIOTENSINA

Comparison: 04 Effect of treatment based on class of drug

Outcome: 01 Atrial Fibrillation



RR = 0,72

Un cambio de paradigma en el tratamiento de la fibrilación auricular: ¿de la terapia eléctrica a la estructural?

Hein Heidbuchel, Eur. Heart J. 2003; 24:2077-78

Opciones de tratamiento de la fibrilación auricular: Resumen

Fibrilación Auricular

Control de Frecuencia

Beta bloqueantes
+ digoxina
Bloqueantes de los
canales de Ca
+ digoxina
Ablación de nodo AV
+ marcapasos

Anticoagulación
para todos los
pacientes
con factores de
riesgo de ACV.

Control de Ritmo

CV química o con
CD para
reestablecer el RS
según sea
necesario

Drogas antiarrítmicas

Propafenona
Flecainida
Sotalol
Amiodarona
Dofetilida
Disopiramida
Quinidina
Procainamida

Ablación por catéter

Venas pulmonares
Lesiones lineales en AI
Lesiones lineales en AD
Lesiones focales

Desfibrilador auricular

Cirugía

Procedimiento
MAZE

Anticoagulación para todos los
pacientes con factores de riesgo de
ACV.

Fibrilación auricular en ICC: Opciones de tratamiento

