

Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular: realidad y perspectivas

DR. WALTER REYES CAORSI, FACC

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia clínica de mayor prevalencia, su incidencia está en aumento, genera una importante morbimortalidad e implica un enorme costo para el sistema sanitario ^(1,2). El mantenimiento del ritmo sinusal es un objetivo clínico trascendente para la mayoría de los pacientes. La aceptación de una estrategia de control de la frecuencia, razonable para un grupo selecto, la mayoría de las veces es consecuencia de la ineficacia o no disponibilidad de los recursos necesarios para mantener el ritmo sinusal. A pesar de la aparición y el desarrollo de técnicas de tratamiento intervencionista, ablación y cirugía, el tratamiento farmacológico es y seguirá siendo la primera opción terapéutica. Nos proponemos analizar su situación actual y las perspectivas para los próximos años.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS TRADICIONALES

Las Guías 2006 de tratamiento de la FA de la Asociación Americana del Corazón, del Colegio Americano de Cardiología y de la Sociedad Europea de Cardiología ⁽¹⁾, establecen a los fármacos antiarrítmicos como primer escalón terapéutico en todas las situaciones clínicas (sin cardiopatía, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca). Las opciones farmacológicas mencionadas son: propafenona, flecainida, sotalol, dofetilida (no disponible en nuestro medio) y amiodarona. Todas, en mayor o menor grado, han demostrado cierta utilidad en el tratamiento de la FA ⁽³⁾. Es bien conocido que la amiodarona ha demostrado una mayor eficacia que las demás ⁽⁴⁾, sin embargo, su uso está limitado en el mediano y largo plazo por los efectos colaterales y tóxicos. De cualquier ma-

nera, la eficacia global del tratamiento farmacológico actualmente disponible es pobre, existiendo en fase de experimentación numerosos fármacos, uno de ellos recientemente aprobado para su uso clínico.

EL CASO DE LA DRONEDARONA

En marzo de 2009, diez años después de la aprobación de la dofetilida, un nuevo fármaco para el tratamiento de la FA fue aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA): dronedarone ⁽⁵⁾. Se trata de un derivado de la amiodarona una vez eliminado el radical yodado (responsable de los efectos tóxicos tiroideos y probablemente de otros) y agregado un grupo metilsulfonamida con el objetivo de disminuir sus propiedades lipofílicas y así reducir sus efectos neurotóxicos. De forma similar a la amiodarona tiene propiedades antiadrenérgicas, bloquea los canales de K (Ikr, IKs, IKur, IK1, Ito) y también los de Na y Ca. Tiene una vida media de 30 horas y es de metabolismo hepático vía la enzima CYP3A4. Interactúa con digoxina y estatinas, pero no interfiere con la warfarina ⁽⁵⁾.

La información en la cual se fundamentó su aprobación ha surgido de varios ensayos clínicos aleatorizados. Dos estudios multicéntricos, uno europeo, EURIDIS, y otro denominado no europeo, ADONIS, valoraron la eficacia de este fármaco en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes sin insuficiencia cardíaca, sin cardiopatía estructural y con FA no permanente ⁽⁶⁾. Ambos ensayos, publicados en forma conjunta, mostraron resultados similares: comparada con placebo, la dronedarona disminuyó la tasa de recurrencia de FA a un año (67,1% versus 77% en estudio europeo y 61,1% versus 72,8% en el no europeo), prolongó el tiempo hasta la primera recurrencia

Jefe, Servicio de Electrofisiología, Centro Cardiovascular Casa de Galicia, Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: seef@adinet.com.uy

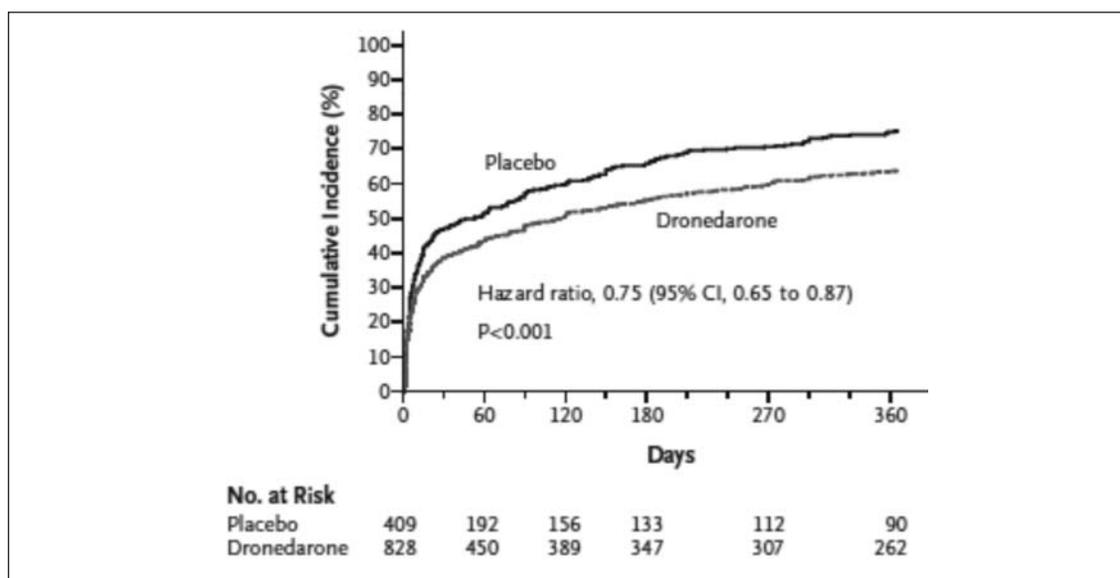


Figura 1. EURIDIS + ADONIS, Curva de Kaplan Meier, incidencia de primera recurrencia de FA o flutter. De ref. 6.

(41 a 96 días, y 59 a 158 días respectivamente) y disminuyó la frecuencia ventricular durante las mismas sin efectos colaterales, salvo gastrointestinales (diarrea) (figura 1).

El estudio ANDROMEDA ⁽⁷⁾ investigó la eficacia de este fármaco en pacientes con compromiso de la función ventricular, fracción de eyección igual o menor a 35% e insuficiencia cardíaca. El estudio fue interrumpido precozmente (se habían incluido 627 pacientes, 310 en grupo dronedarona y 317 en placebo) debido a una excesiva mortalidad en el grupo tratado con dronedarona.

Recientemente se publicó el estudio ATHENA ⁽⁸⁾, en el cual se incluyeron 4.628 pacientes con FA o flutter paroxísticos o persistentes y uno o más factores de riesgo de mortalidad (hipertensión, diabetes, accidente vascular encefálico, fracción de eyección menor de 40%), y se asignaron en forma aleatoria a dronedarona o placebo. El punto final primario fue primera hospitalización por evento cardiovascular o muerte. Durante un seguimiento algo menor a dos años el punto final primario se alcanzó en 31,9% de los pacientes que recibieron dronedarona versus 39,4% de los pacientes en el grupo placebo (HR 0,76, IC95% 0,69 a 0,84, $p < 0,001$) (figura 2). La mortalidad global no fue mayor en el grupo tratado, la mortalidad cardiovascular fue menor, y la disminución en las hospitalizaciones se debió fundamentalmente a menos ingresos hospitalarios por FA o eventos coro-

narios. Es de destacar también que 30% de los pacientes de ambos grupos discontinuaron el tratamiento por efectos adversos. El grupo dronedarona tuvo un aumento significativo de creatinina en sangre (el fármaco inhibe la secreción tubular renal de creatinina sin alterar la función) lo cual limita su uso, fundamentalmente en pacientes que también reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

¿Qué evidencia existe que compare dronedarona con amiodarona? Muy poca. El ensayo DIONYSOS ⁽⁹⁾ involucró 500 pacientes seguidos durante seis meses; al final de este corto período sólo 37% de los pacientes que recibieron dronedarona estaban en ritmo sinusal versus 58% en el grupo amiodarona.

Un metaanálisis publicado en setiembre de 2009 comparó la eficacia de estos dos fármacos en ensayos aleatorizados ⁽¹⁰⁾. La amiodarona resultó ser más eficaz para evitar recurrencias de FA (OR 0,49; CI 95% 0,37 a 0,63, $p < 0,001$) pero a cambio de una mayor incidencia de efectos adversos y una mayor mortalidad global. De acuerdo a los resultados, los autores infieren que por cada 1.000 pacientes tratados con dronedarona en lugar de amiodarona habría 228 más recurrencias de FA, pero 9,6 menos muertes y 62 menos efectos adversos que obligaran a interrumpir el tratamiento.

En suma, dronedarona es menos eficaz que amiodarona pero tiene menos efectos co-

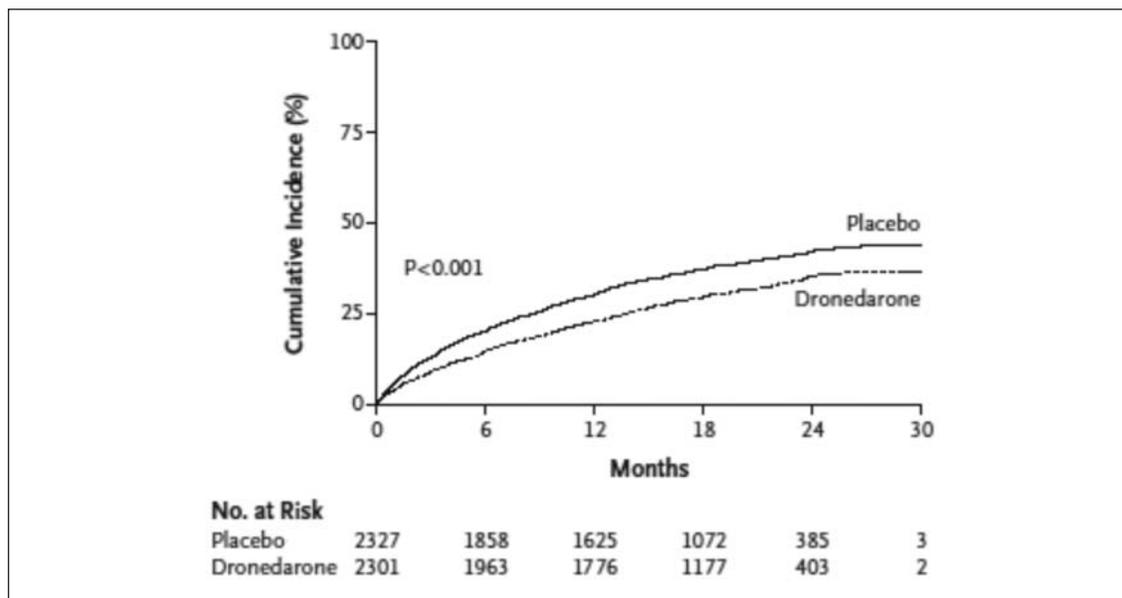


Figura 2. Curva de Kaplan Meier de incidencia acumulativa de mortalidad global o primera hospitalización por evento cardiovascular en estudio ATHENA. De ref. 8.

laterales; hasta que no se disponga de más información no debería usarse en pacientes con insuficiencia cardíaca ⁽¹¹⁾.

FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN

Otros derivados de la amiodarona se encuentran en estudio, pero no existen aún datos definitivos sobre su utilidad clínica ⁽¹²⁾. Nuevas líneas de investigación se han enfocado en fármacos con diferentes mecanismos: acción selectiva sobre los canales iónicos del miocardio auricular (para evitar efectos pro arrítmicos a nivel ventricular), bloqueantes específicos de canales de Na o de Ca, modificadores de las uniones gap, y otros ⁽¹²⁾. Analizaremos brevemente algunos de ellos.

Vernakalant

Este fármaco es un bloqueante de los canales de Na y activador precoz de canales de K cuyo efecto es selectivo para el miocardio auricular. Su vida media es corta (2-3 horas) y su uso es intravenoso para la conversión de FA a ritmo sinusal. Un ensayo en fase 3 valoró su eficacia en dos grupos de pacientes: uno con FA de tres a siete días de duración, y otro entre ocho y 45 días. En el primer grupo, 51,7% de los pacientes revirtieron con la medicación, mientras sólo 4% lo hicieron con placebo. Globalmente el porcentaje de reversiones fue de 37,6%. No se registraron *torsade de pointes* y los efectos colaterales fueron escasos, aunque

algunos graves: hipotensión, shock, bloqueo AV ⁽¹³⁾.

Ranolazine

Es un fármaco antianginoso pero que también tiene efecto bloqueador de los canales de Na, del intercambiador Na/Ca y de IKs-IKr; su acción reduce la sobrecarga celular de Na y Ca inducida por la isquemia y disminuye postdepolarizaciones (mecanismo arritmogénico). Sus efectos antiarrítmicos fueron evaluados en el ensayo MERLIN-TIMI 36 ⁽¹⁴⁾, en el cual demostró disminuir la incidencia de arritmias en pacientes con síndromes coronarios agudos. Estudios en fase 3 en pacientes con FA están en desarrollo ⁽¹²⁾.

Otros

Numerosos fármacos de clase III (prolongan repolarización) han sido estudiados y abandonados, sobre todo por la alta incidencia de *torsade de pointes* (dsotalol, amiodarona acuosa, ambasilide, ersentilide, almokalant). Otros no están aprobados para su uso en FA (azimilide) o los datos disponibles son aún insuficientes o desconocidos (nifekalant, HMR1556). Como mencionamos previamente existen otros derivados de la amiodarona en fase experimental (celivarone, PM101, ATI-2042), así como bloqueantes selectivos del IKs, agentes con acción electrofisiológica preferencial a nivel atrial (xention, AVEO118, AZD7009), bloqueantes de cana-

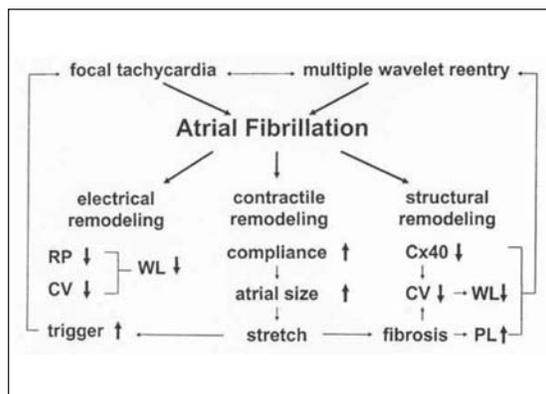


Figura 3. Vías fisiopatológicas del proceso de remodelación, fundamental en el mantenimiento de la FA. Tomado ref. 20. RP: período refractario; CV: velocidad conducción; WL: longitud de onda; PL: longitud de vía; Cx40: conexina 40.

les de Na (pilsicainda), modificadores de las uniones gap (rotigaptide) (12).

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS NO TRADICIONALES (15)

La fisiopatología de la FA es compleja y multifactorial. No sorprende que los resultados del uso de los fármacos antiarrítmicos “tradicionales” que actúan fundamentalmente sobre las propiedades electrofisiológicas del miocardio sean pobres (4).

REMODELACIÓN

Es un hecho conocido que la incidencia de FA aumenta con la edad (16). Kistler y colaboradores (17) estudiaron las propiedades electrofisiológicas y electroanatómicas de la aurícula en tres grupos de pacientes (menores de 30 años, entre 31 y 59 años, y mayores de 60 años). Demostraron que la mayor edad determina cambios anatómicos y estructurales debidos a fibrosis, y también modificaciones electrofisiológicas, disminución de voltaje, trastornos de conducción intraauricular, prolongación del período refractario de la aurícula y prolongación del tiempo de recuperación del nódulo sinusal. Por otra parte, Sanders y colaboradores (18) estudiaron los cambios electrofisiológicos y electroanatómicos de la aurícula en pacientes con insuficiencia cardiaca y demuestran también anomalías estructurales expresadas como dilatación, bajo voltaje, presencia de cicatrices, trastornos de conducción intraauricular, prolongación del período refractario auricular y prolongación del tiempo de recuperación del nódulo sinusal; ade-

más, comparando con controles, en los pacientes con insuficiencia cardiaca la FA era más fácilmente inducible y duraba más. Edad y cardiopatía provocan cambios anatómicos y electrofisiológicos similares en la aurícula, denominados remodelación, que favorecen la aparición de FA.

La propia arritmia genera modificaciones que tienden a perpetuarla, haciendo clínicamente más difícil restaurar y mantener el ritmo sinusal cuanto más tiempo hace de instalada la misma (19).

La llamada remodelación auricular inducida por la FA puede ser esquemáticamente dividida en etapas (20). La primera ocuparía las 24-48 horas iniciales, remodelación eléctrica, debida a alteraciones funcionales en los canales de calcio que determinan una sobrecarga intracelular de calcio y disminución de la duración del potencial de acción. La persistencia de la arritmia determina luego cambios denominados remodelación contráctil, parálisis auricular, aumento de su complacencia y finalmente dilatación auricular con cambios estructurales, fibrosis, constituyendo la llamada remodelación estructural encontrada en la FA persistente o permanente (figura 3).

Denominamos “fármacos antiarrítmicos no tradicionales” (15) aquellos medicamentos que sin tener un efecto electrofisiológico directo, actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos que determinan los procesos de remodelación eléctrica y anatómica que están en la base de la aparición y el mantenimiento de esta arritmia (figura 4).

INHIBIDORES DE 1A ENZIMA CONVERTIDORA Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

El sistema renina-angiotensina está involucrado en la génesis de los fenómenos de fibrosis miocárdica presentes en la cardiopatía hipertensiva, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio y miocardiopatías, patologías en las cuales la incidencia de FA es alta. En corazones de perro, Nakashima y colaboradores demostraron como el uso de candesartán o captopril impedía la remodelación eléctrica inducida por estimulación auricular rápida y mantenida (figura 5) (21). La inhibición de la angiotensina II evitaba el acortamiento del período refractario auricular generado en el grupo control o en perros a los cuales se administraba angiotensina II. Por otra parte, en un modelo

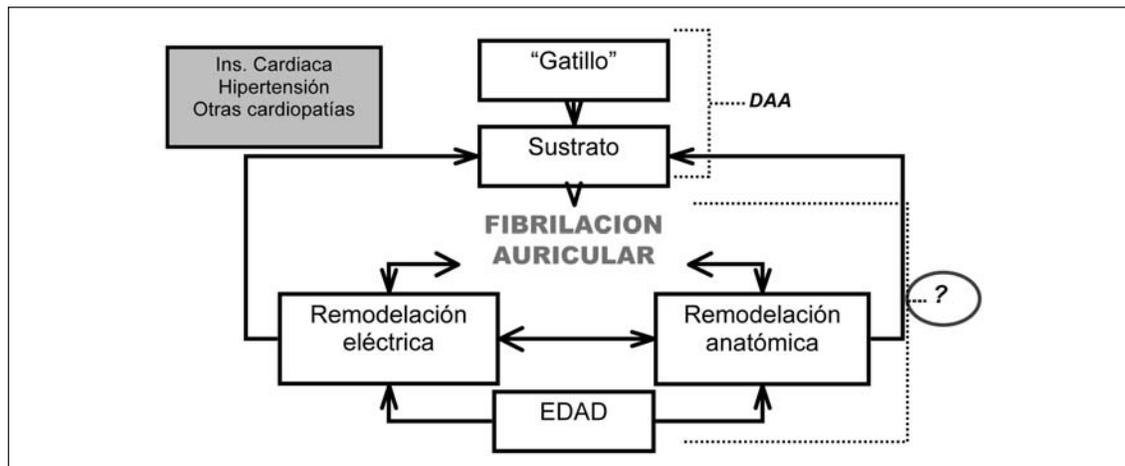


Figura 4. Fisiopatología de la FA. “Gatillos”, habitualmente extrasístoles auriculares actuando sobre un sustrato susceptible originan FA, ambos facilitados por la insuficiencia cardíaca y la hipertensión. Por otro lado, la propia FA genera fenómenos de remodelación eléctrica y anatómica que la automantiene. Los fármacos antiarrítmicos intentan controlar los “gatillos” y modificar positivamente las propiedades electrofisiológicas del sustrato. ¿Qué fármacos podrían controlar los fenómenos de remodelación? (DAA: fármacos antiarrítmicos)

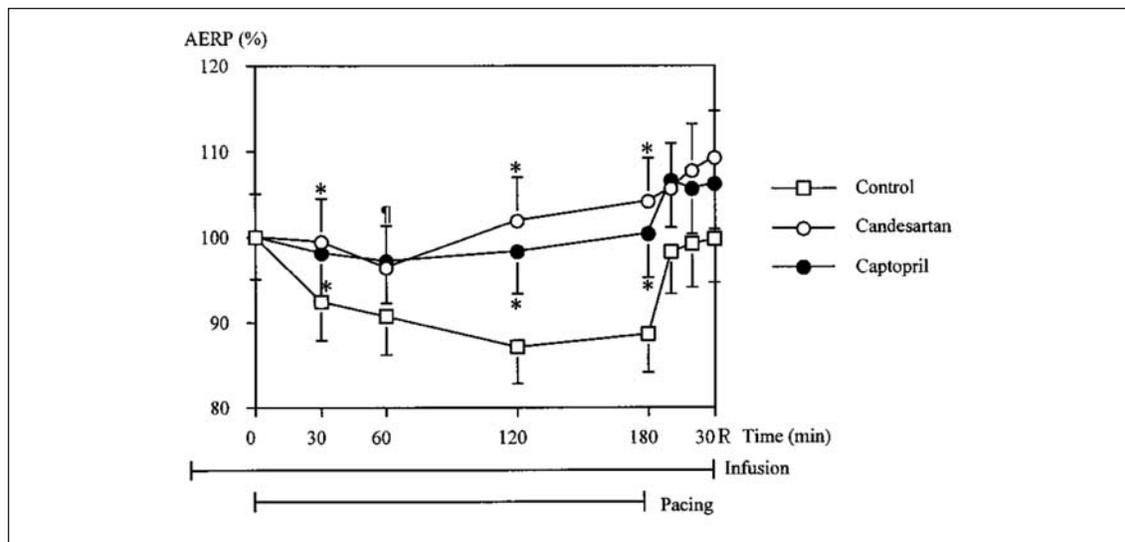


Figura 5. Investigación en perros del efecto del candesartan (antagonista de los receptores de angiotensina) y captopril (inhibidor de la enzima convertidora) en la remodelación eléctrica auricular. Primera evidencia experimental del papel de la angiotensina II en el mecanismo de remodelación. Tomado de ref. 21.

de insuficiencia cardíaca inducida en perros por estimulación ventricular rápida, Li y colaboradores⁽²²⁾ ponen en evidencia los mecanismos de remodelación anatómica (fibrosis intersticial) y eléctrica, y demuestran el aumento de los niveles de angiotensina II en la aurícula enferma y su prevención por la inhibición de la enzima convertidora con enalapril.

El primer reporte clínico sobre el beneficio del uso de inhibidores de la enzima convertidora en la prevención de FA es el estudio TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation

study)⁽²³⁾ realizado en pacientes postinfarto de miocardio. Se randomizaron pacientes uno a siete días postinfarto de miocardio, en ritmo sinusal y con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección <36%) a recibir trandolapril (790 pacientes) o placebo (787 pacientes); fueron seguidos dos a cuatro años; el uso de este inhibidor de la enzima convertidora se asoció con 47% de reducción del riesgo relativo de FA (figura 6).

En un análisis retrospectivo de 374 pacientes con insuficiencia cardíaca del Instituto de

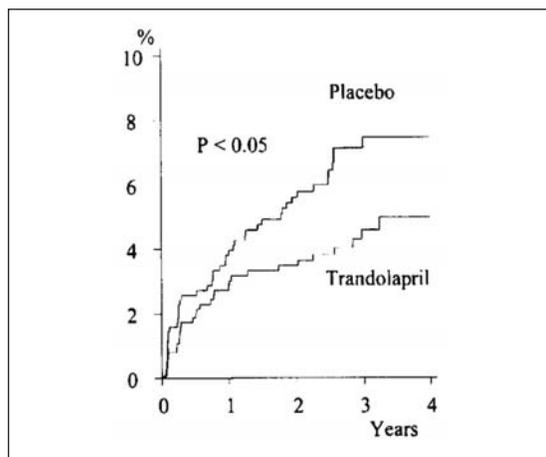


Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier mostrando la incidencia de FA postinfarto. Ensayo TRACE. Ref. 23.

Cardiología de Montreal incluidos en el estudio SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), de los cuales 186 pacientes recibieron enalapril y 188 placebo, 55 pacientes presentaron FA luego de un seguimiento promedio de tres años; diez pacientes en el grupo que recibía enalapril y 45 pacientes en el grupo placebo ($p < 0,001$)⁽²⁴⁾. El uso de estos fármacos también ha sido reportado como efectivo en la mantención del ritmo sinusal postcardioversión. Madrid y colaboradores⁽²⁵⁾ seleccionaron pacientes con FA de más de siete días de duración (media seis meses); 75 pacientes recibieron amiodarona y 79 pacientes recibieron amiodarona más irbesartan, bloqueador de los receptores de la angiotensina II; si no revertían con el tratamiento farmacológico eran cardiovertidos eléctricamente. A los dos meses de seguimiento, siete pacientes en el grupo irbesartan y 19 en el grupo sin irbesartan volvieron a FA. El análisis multivariado mostró que la única variable significativamente asociada con mantención de ritmo sinusal fue el uso de irbesartan: 65% de reducción del riesgo relativo (RR 0,35; IC 95% 0,12-0,46; $p=0,018$). Al final del seguimiento (mediana 254 días) 56% de los pacientes que recibieron sólo amiodarona se mantenían en ritmo sinusal, mientras que 80% de los que recibieron amiodarona más irbesartan no habían recurrido.

Un estudio similar utilizando enalapril mostró resultados comparables: luego de una mediana de seguimiento de 270 días, 57% de los pacientes que recibieron amiodarona y 74% de los pacientes que recibieron amiodarona más enalapril se mantenían en ritmo sinusal ($p=0,021$)⁽²⁶⁾.

Dos metaanálisis^(27,28) sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la prevención de FA han sido publicados. El primero de ellos analiza los datos de 56.308 pacientes incluidos en 11 ensayos clínicos aleatorizados, cuatro en insuficiencia cardíaca, tres en hipertensión, dos postcardioversión, y dos postinfarto.

Globalmente, ambos grupos de fármacos disminuyen de manera similar la incidencia de FA en 28% (IC 95%: 15%-40%, $p=0,0002$), siendo el efecto más marcado en los pacientes con disfunción ventricular izquierda (figura 7).

Anand y colaboradores⁽²⁸⁾ procesaron la información de nueve ensayos clínicos aleatorizados, cuatro en pacientes con hipertensión, tres en pacientes con disfunción ventricular y dos en pacientes postinfarto; excluyeron aquellos ensayos con menos de 100 pacientes o menos de seis meses de seguimiento y los que incluyeron pacientes con FA permanente. Los ensayos analizados incluyeron 72.469 pacientes de los cuales 3.738 presentaron "nueva" FA durante un seguimiento de 3,4 años/paciente. El uso de inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina tuvo un efecto global de disminución del riesgo de FA de 18% (RR 0,82; IC 95%: 0,70-0,97). Cinco ensayos clínicos valoraron prevención primaria de FA al incluir pacientes en ritmo sinusal y sin historia previa de FA; en estos pacientes la disminución del riesgo de FA fue de 39% (RR 0,61; IC 95%: 0,46-0,83). La disminución del riesgo de FA fue también muy notoria en el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca, 43% (RR 0,57; IC 95%: 0,37-0,89). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en pacientes postinfarto o hipertensos; además, el efecto beneficioso se limitó al uso de inhibidores de la enzima convertidora, siendo no significativo para los bloqueadores de los receptores de la angiotensina. La principal limitación de esta información es que ninguno de los ensayos incluidos en ambos metaanálisis fue diseñado específicamente para valorar la incidencia de FA en estas poblaciones, sino que se trata de reportes "post-hoc" de ensayos diseñados con otros objetivos primarios.

El estudio GISSI AF⁽²⁹⁾ seleccionó pacientes con cardiopatía estructural, diabetes o dilatación de aurícula izquierda, en ritmo sinusal, y con antecedente de uno o dos episodios

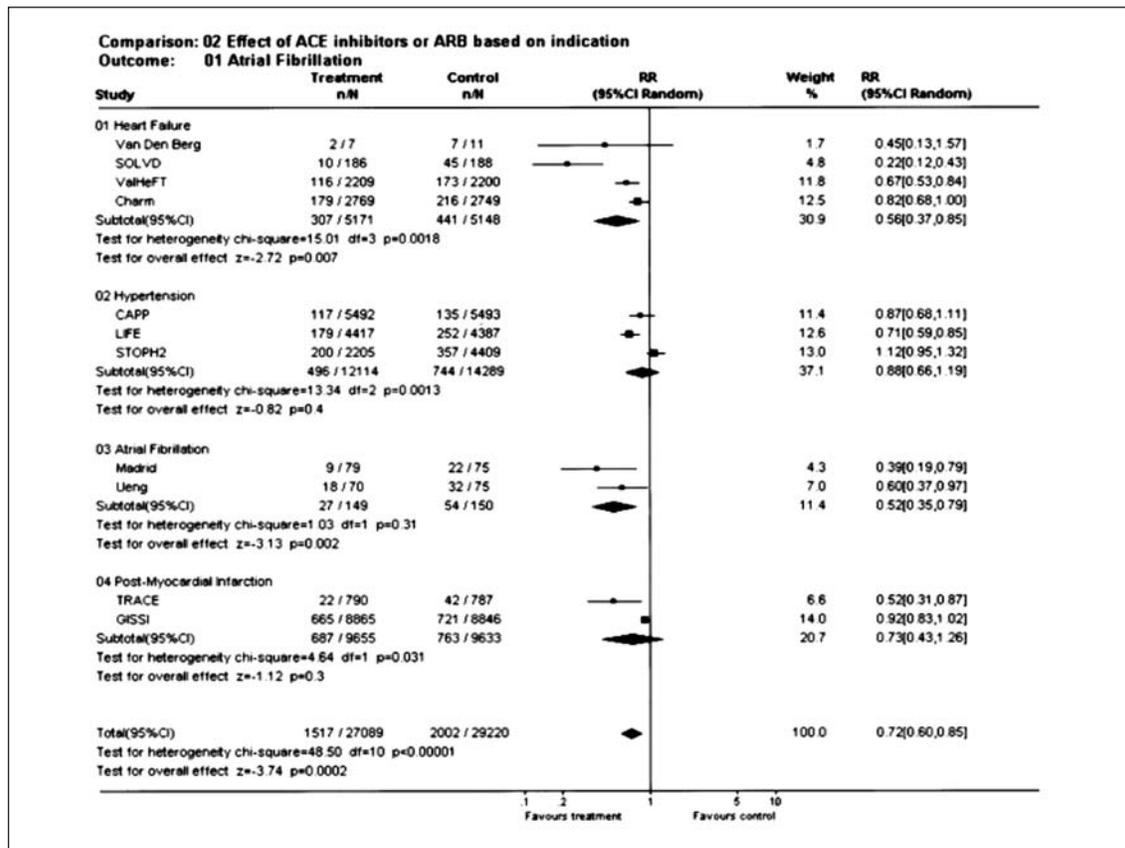


Figura 7. Metaanálisis. Prevención de FA con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de la angiotensina en varias poblaciones de pacientes. Tomado de ref. 27.

de FA en los seis meses previos o que habían sido cardiovertidos por FA en las dos semanas previas y los distribuyó en forma aleatoria a recibir valsartan (más del 80% de los pacientes recibieron una dosis de 320 mg día) o placebo. Un total de 722 pacientes recibieron valsartan y 720 placebo; no hubo diferencias en cuanto a la recurrencia de FA, en el primer grupo fue de 51,1% y en el segundo 52,1%. Sin embargo, este resultado podría vincularse a diversos factores: la mayoría de los pacientes tenían un adecuado control de la presión arterial, muy pocos tenían disfunción ventricular (8%), un número importante ya recibía inhibidores de la enzima convertidora (57%), y además 70% recibía fármacos antiarrítmicos (30% amiodarona).

En suma, la evidencia disponible es prometedora aunque no concluyente como para recomendar el uso clínico rutinario de estos fármacos en la prevención de FA. La hipótesis es motivadora para la realización de un ensayo clínico aleatorizado a gran escala; sin embargo, es poco probable que se concrete ya que

la mayoría de las poblaciones de pacientes a incluir tienen indicación de recibir estos fármacos y no sería ético no administrarlo.

ESTATINAS

Las estatinas disminuyen la morbilidad, la mortalidad global y la muerte súbita cardíaca en pacientes con patología cardiovascular; más allá de su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, esta mejoría de la sobrevida podría deberse a una acción antiarrítmica a través de otros mecanismos⁽³⁰⁾. Existe evidencia sobre la vinculación de la inflamación en la génesis de la muerte súbita cardíaca. Albert y colaboradores mostraron la correlación entre los niveles de proteína C, un marcador inespecífico de inflamación, y la probabilidad de presentar un episodio de muerte súbita años después⁽³¹⁾.

Estudios experimentales y clínicos sugieren un efecto protector de las estatinas contra la FA. En un modelo canino de pericarditis estéril, perros tratados con atorvastatina te-

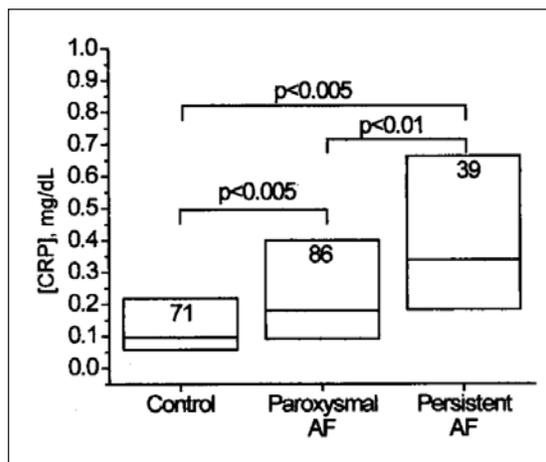


Figura 8. Niveles de proteína C en pacientes sin FA y con FA paroxística o persistente. Tomado de ref. 34.

nían menores niveles de proteína C, menor duración de la FA, un período refractario auricular más largo y un tiempo de conducción intraauricular más corto que el grupo control (32). En el Estudio de Salud Cardiovascular (33) se midió la proteína C reactiva basal en 5.806 pacientes enrolados. Los pacientes fueron seguidos durante una media de casi siete años. Los niveles de proteína C no sólo se asociaron a la presencia de FA basal sino que también predecían el riesgo de desarrollo futuro de esta arritmia. Por otra parte, un estudio caso-control mostró la asociación de elevación de los niveles de proteína C con arritmias auriculares y sus niveles crecientes según se tratara de arritmias no sostenidas o sostenidas, apoyando la hipótesis de que un estado inflamatorio, de causa desconocida, puede favorecer la persistencia de la FA (figura 8) (34).

En pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable en ritmo sinusal el uso de estatinas ha mostrado también evidencia de reducir la incidencia de FA (35). Además, el uso de estatinas parece ser eficaz en la prevención de FA en otras situaciones: postcardioversión eléctrica, en pacientes con disfunción sinoauricular y en postoperatorio de cirugía cardíaca. En una revisión retrospectiva de 625 pacientes con FA de reciente instalación pertenecientes al registro canadiense de FA, el uso de estatinas más betabloqueantes se asoció a 74% de reducción de riesgo de recurrencia de FA (36). Sin embargo, en un estudio prospectivo y aleatorizado utilizando pravastatina tres semanas antes y seis semanas después de cardioversión eléctrica de FA, no se demostraron diferencias entre el

grupo tratado y el control en la recurrencia de FA (37). En pacientes con disfunción sinoauricular en los cuales se implantó un marcapaso definitivo DDDR, el uso de estatinas se asoció a menor incidencia de arritmias auriculares y FA (38). La alta incidencia de FA en postoperatorio de cirugía cardíaca, asociada a pericarditis, también apoya la relación de FA con inflamación. El uso de atorvastatina (40 mg) iniciado siete días antes de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea demostró en el ensayo ARMYDA-3 disminuir significativamente la FA postoperatoria (35% versus 57%, $p=0,002$) (39).

El tratamiento de ablación por catéter de la FA en plena evolución y expansión ha generado un modelo de inflamación en la aurícula potencialmente pro arritmico. El uso de estatinas y bloqueadores de los receptores de la angiotensina no han demostrado disminuir la incidencia de recurrencias postablación, aunque los datos son aún muy limitados (40,41).

Recientemente ha sido publicado un meta-análisis sobre el efecto de la terapia con estatinas en FA (42). Fueron analizados los datos de seis estudios randomizados y controlados que incluyeron 3.557 pacientes en ritmo sinusal. Un estudio incluyó pacientes con FA paroxística, dos estudios pacientes con FA persistente postcardioversión y tres investigaron el efecto de las estatinas en la prevención primaria de FA postcirugía cardíaca o luego de un síndrome coronario agudo. El uso de estatinas se asoció con menor riesgo de FA comparado con controles (OR 0,39, IC95% 0,18-0,85; $p=0,02$), siendo el efecto más notorio en prevención secundaria.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona, a través del aumento del estrés oxidativo y los fenómenos inflamatorios, podría ser responsable de algunos de los efectos vasculares deletéreos inducidos por la angiotensina II (43). Además, induce proliferación celular y fibrosis debido un incremento de los receptores AT-1 y aumento de la expresión local de la enzima convertidora de la angiotensina (44). Estos procesos han sido implicados en los fenómenos de remodelación presentes en la FA. En pacientes con FA persistente se ha demostrado aumento de los niveles de aldosterona, niveles que disminuyen al restaurar el ritmo sinusal (45). En pacientes con insuficiencia cardíaca el uso de espironolactona disminuyó significativamente

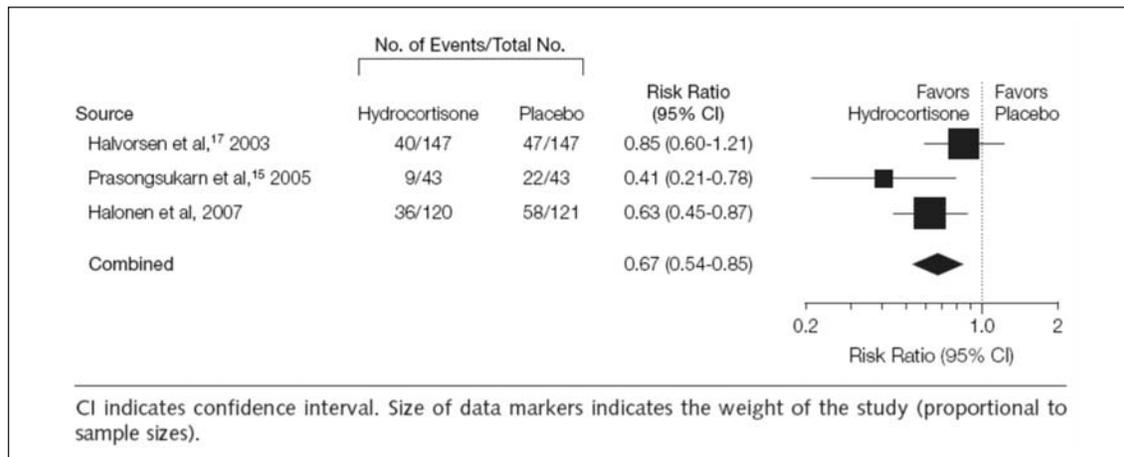


Figura 9. Metaanálisis de glucocorticoides en FA en postoperatorio de cirugía cardíaca. De ref.56

la mortalidad cardiovascular y, por tanto, la mortalidad súbita sugiriendo un potencial efecto antiarrítmico⁽⁴⁶⁾. Parece lógico plantear la utilidad de estos fármacos en la prevención de la FA; sin embargo, aún no se dispone de información de relevancia al respecto.

BETABLOQUEANTES

El uso de betabloqueantes en la FA está respaldado por la evidencia en dos situaciones: postoperatorio de cirugía cardíaca y control de la frecuencia ventricular⁽¹⁾; su utilidad en prevención de la FA es más discutible salvo en aquellas situaciones clínicas de hipersimpatocotonía. En metaanálisis sobre profilaxis de FA en cirugía cardíaca se incluyeron 27 ensayos clínicos (3.840 pacientes) sobre el uso de betabloqueantes clase II, ocho ensayos (1.294 pacientes) que utilizaron sotalol (betabloqueante clase III) y nueve ensayos (1.384 pacientes) que evaluaron el uso de amiodarona⁽⁴⁷⁾. Los tres tipos de fármacos redujeron la incidencia de FA postoperatoria de manera comparable. Los datos disponibles actualmente no permiten definir ventajas significativas del uso de fármacos con acciones antiarrítmicas clase III (sotalol y amiodarona) con respecto a betabloqueantes clase II⁽⁴⁸⁾. Los betabloqueantes clase II más utilizados en los últimos años, metoprolol, bisoprolol y carvedilol, han demostrado todos una eficacia similar⁽⁴⁷⁾. Los betabloqueantes han sido también utilizados para la prevención de recurrencias de FA postcardioversión eléctrica. El bisoprolol ha demostrado igual eficacia y mejor tolerancia que el sotalol⁽⁴⁹⁾, y eficacia similar al carvedilol⁽⁵⁰⁾.

OMEGA 3

Los aceites de pescado tienen un efecto antiarrítmico por su acción estabilizadora de membrana y efectos antiinflamatorios. Datos epidemiológicos sugieren el beneficio del uso de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en la incidencia de FA, pero los datos clínicos son aún contradictorios. En el Cardiovascular Health Study⁽⁵¹⁾, un estudio poblacional, prospectivo, de cohorte sobre los determinantes del riesgo cardiovascular en adultos mayores, se analizó la relación entre el consumo de pescado y el riesgo de FA. Se incluyeron 4.815 adultos mayores de 65 años que fueron seguidos durante 12 años. Se evidenció una correlación entre consumo de atún u otros pescados no fritos y menor incidencia de FA, beneficio que se mantiene aun luego de ajustarlo a otras características demográficas y clínicas de la población, incluso la presencia de insuficiencia cardíaca o de infarto. Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por un estudio poblacional similar, el Rotterdam Study, que con un seguimiento de seis años no mostró diferencias significativas⁽⁵²⁾. Existe información que sugiere el beneficio del uso de omega 3 en la prevención de la FA en postoperatorio de cirugía cardíaca. Caló y colaboradores randomizaron 160 pacientes a recibir 2 g día de ácidos grasos o placebo desde cinco días antes de la cirugía de revascularización y hasta el alta hospitalaria. La incidencia de FA fue la mitad en el grupo tratado⁽⁵³⁾.

OTRAS TERAPIAS

Los anticálcicos son usados habitualmente para el control de la frecuencia ventricular en

pacientes con FA persistente o permanente. En cuanto a su importancia en la prevención de FA disminuyendo la remodelación eléctrica, la información disponible, sobre todo utilizando verapamil, es controversial, siendo muchos de los datos positivos originados en estudios que lo asociaron con otros antiarrítmicos ⁽⁵⁴⁾.

Los glucocorticoides fueron valorados en asociación con propafenona y demostraron, comparado con placebo, no solo disminuir los niveles de proteína C sino también disminuir la incidencia de FA. Este resultado sugeriría la utilidad de un tratamiento antiinflamatorio directo en pacientes que no tienen una causa inflamatoria obvia (en el ensayo se excluyeron pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca) ⁽⁵⁵⁾. En postoperatorio de cirugía cardíaca también existe evidencia de la utilidad de los corticoides en la prevención de FA ⁽⁵⁶⁾.

CONCLUSIÓN

La utilidad clínica de los fármacos disponibles actualmente para el tratamiento de la FA es limitada. Existen muchísimos fármacos con diferentes mecanismos de acción en estudio, pero por el momento no disponemos de información suficiente sobre los mismos que permita generar expectativas positivas. La compleja fisiopatología de esta arritmia nos obliga a dar un lugar a un enfoque farmacológico no electrofisiológico basado en los que denominamos fármacos antiarrítmicos no tradicionales. El tratamiento farmacológico deberá también revalorarse como complementario de las técnicas de tratamiento intervencionista de la FA, ablación y cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Ridén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e149-e246.
2. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25.
3. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719-28.
4. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
5. Zimetbaum PJ. Dronedarone for Atrial Fibrillation: An Odyssey. *N Engl J Med* 2009; 360: 1811-3.
6. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotsche O, Levy S, Crijns HJ, et al. Increased mortality alter dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
8. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of Dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
9. Barquet P. DIONYSOS Study results showed the respective profiles of dronedarone and amiodarone. Press release Sanofi-aventis (monografía en línea). Paris: Sanofi-Aventis; 2008. Available at: http://en.sanofiaventis.com/binaries/20081223_dionysos_fe_en_en_tcm28-23624.pdf. (consultado 3/11/09).
10. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washman JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1089-95.
11. Patel C, Yan G, Kowey PR. Dronedarone. *Circulation* 2009; 120: 636-44.
12. Savelieva I, Camm AJ. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current antiarrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace* 2008; 10: 647-65.
13. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse G, Toft E, Juul-Møller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518-25.
14. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM. Effect of ranolazine an antianginal agent with novel electrophysiological properties on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116: 1647-52.
15. Reyes Caorsi W. Tratamiento antiarrítmico no tradicional. In: González Zuelgaray, editor. Tratamiento de la fibrilación auricular. Buenos Aires: InterMédica; 2009. (Cap.6).

16. **Crystal E, Connolly SJ.** Atrial fibrillation: guiding lessons from epidemiology. *Cardiol Clin* 2004; 22: 1-8.
17. **Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson I, Spence S, Vohra JK, et al.** Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 109-16.
18. **Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence S, Vohra JK, Sparks PB, et al.** Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure. electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003; 108: 1461-8.
19. **Wijffels MC, Kirchof CJ, Dorland R, Allessie LA.** Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
20. **Tieleman R.** The pathophysiology of maintenance of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(7Pt2): 1569-71.
21. **Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K.** Angiotensin II antagonists prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-7.
22. **Li D, Shinagawa K, Pang L, Ki Leung T, Cardin S, Wang Z, et al.** Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-14.
23. **Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C, on behalf of the TRACE Study group.** Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-80.
24. **Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, et al.** Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insights from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
25. **Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, Marin I, Peña G, Bernal E, 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: 331-6.
26. **Ueng KC, Tsai T, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, 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.
27. **Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo C, Garfinkle M, Yusuf S, et al.** Prevention of Atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-9.
28. **Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM.** Meta-analysis: Inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217-22.
29. **The GISSI AF Investigators.** Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.
30. **Levantese G, Scarano M, Marfisi R, Borrelli G, Rutjes AWS, Silletta MG, et al.** Meta-analysis of effect of statin treatment on risk of sudden death. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1644-50.
31. **Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker P.** Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105: 2574-6.
32. **Kumagai K, Nakashima H, Saku H.** The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105-11.
33. **Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al.** Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006-10.
34. **Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al.** C-Reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
35. **Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, Blatt CM, Graboyes T, Bilchik B, et al.** Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1379-83.
36. **Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, et al.** Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007; 154: 908-13.
37. **Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T, Vanberg P, Grete Semb A, Holt E, et al.** Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 93: 780-2.
38. **Gillis AM, Morck M, Exner DV, Soo A, Rose S, Sheldon R, et al.** Beneficial effects of statin therapy for prevention of atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1873-80.
39. **Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'ambrosio A, Covino E, et al.** Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Results of the ARAMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455-61.
40. **Deneke T.** ARBs, ACE-Is, or Statins After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 947-9.
41. **Al Chekakie MO, Akar JG, Wang F, Muradi H, Wu J, Santucci P, et al.** The effects of statin and

- renin-angiotensin blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 942-6.
42. **Fauchier L, Pierrre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D.** Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 828-35.
 43. **Virdis A, Fritsch Neves M, Amiri F, Viel E, Touyz RM, Schiffrin EL.** Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 504-10.
 44. **Schmidt BMW, Schmieder RE.** Aldosterone induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens* 2003; 16: 80-6.
 45. **Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, Meltendorf U, Geller C, Klein H.** Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 906-9.
 46. **Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
 47. **Cristal E, Connolly SJ, Sheik K, Ginger T, Yusuf S.** Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. A meta-analysis. *Circulation* 2002; 106: 75-80.
 48. **Daoud EG.** Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. *Cardiol Clin* 2004; 22: 159-66.
 49. **Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, Schreieck J, Alt EU, Schomig A, et al.** Maintenance of Sinus Rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.
 50. **Katritsis DG, Panagiotakos DB, Karvouni E, Giazitzoglou E, Korovesis S, Paxinos G, et al.** Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1116-9.
 51. **Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre R, Burke G, Lhyles M, et al.** Fish intake and risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-73.
 52. **Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock P, Witteman J.** Intake of very longchain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006; 151: 857-62.
 53. **Caló L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al.** N-3 Fatty Acids for the Prevention of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-8.
 54. **Lally JA, Gnull EM, Seltzer J, Kowey P.** Non-antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: a review or non-antiarrhythmic agents in prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1222-8.
 55. **Dernellis J, Panaretou M.** Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1100-7.
 56. **Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, et al.** Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1562-7.