

Prevención de la fibrilación auricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca

Antonio Hernández Madrid, Gerardo Moreno, Jorge Rondón, Walter Marín, Miguel Castillo, Oscar Bernal, Belén Tarancón, Alejandro Amador y Concepción Moro

Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

La insuficiencia cardiaca promueve la aparición de fibrilación auricular y ésta agrava la insuficiencia cardiaca. La fibrilación auricular puede afectar en cualquier momento a un gran porcentaje de los pacientes con insuficiencia cardiaca. La manifestación y presentación clínica cambia con el paso del tiempo y depende de cada paciente. Empeora la sintomatología de los pacientes, como una complicación más de su enfermedad, y causa frustración tanto a los pacientes como a los médicos. Se estima que hasta un 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan fibrilación auricular en algún momento de su evolución, por lo que son necesarias medidas tanto para la prevención de la embolia como para el alivio de los síntomas.

La interferencia farmacológica con señales específicas de las vías de transducción es prometedora. Hasta ahora, los agentes más efectivos son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que reducen el estrés oxidativo, restauran las concentraciones de óxido nítrico, inhiben la formación de tejido fibroso y pueden reducir la ectopia de las venas pulmonares. El desenmascaramiento de factores genéticos implicados aún no conocidos puede tener gran repercusión. Es necesario un mejor conocimiento de la fisiología molecular. Esto puede ayudar a desarrollar nuevos regímenes de tratamiento o terapia híbrida con combinación de fármacos «antiarrítmicos» y «no antiarrítmicos» para aumentar la eficacia del tratamiento.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Angiotensina. Insuficiencia cardiaca.

Prevention of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure

The presence of heart failure increases the risk of atrial fibrillation, a condition which in turn aggravates heart failure. At any point in time, a large percentage of patients with heart failure are affected by atrial fibrillation. Its clinical characteristics change over time and vary according to the individual patient. It worsens patients' symptoms, adds a further a complication to their illness, and is problematic for both patients and physicians. It is estimated that 50% of patients with heart failure will experience atrial fibrillation, and will require treatment to prevent embolism and relieve symptoms. The ability of drugs to interfere with specific signal transduction pathways is promising. To date, the most effective agents appear to be angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists. These compounds reduce oxidative stress, restore the nitric oxide level, inhibit the formation of fibrous tissue, and can ameliorate pulmonary vein ectopy. Uncovering the, as yet unknown, genetic factors involved could have significant implications. Better understanding of the relevant molecular biology is essential. This could lead to new treatment regimes or to hybrid therapy with a combination of antiarrhythmic and non-antiarrhythmic drugs, which could improve treatment effectiveness.

Key words: Atrial fibrillation. Angiotensin. Heart failure.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es una de las complicaciones más importantes de casi todas las formas de cardiopatía y es una de las causas más importantes de morbimorta-

lidad en los países más avanzados¹⁻³. La fibrilación auricular (FA) también es un problema clínico importante. Es la arritmia cardiaca más frecuente; afecta a un 5% de los individuos a partir de los 65 años y se asocia a un aumento del riesgo de ictus y de mortalidad⁴⁻⁶.

En realidad, la insuficiencia cardiaca promueve la aparición de FA y la FA agrava la insuficiencia cardiaca. La FA puede afectar en cualquier momento a un gran porcentaje de los pacientes con insuficiencia cardiaca. La manifestación y la presentación clínica de la FA cambia

Correspondencia: Dra. C. Moro.
Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: cmoro.hrc@salud.madrid.org

con el paso del tiempo y depende de cada paciente. Empeora la sintomatología de los pacientes, como una complicación más de su enfermedad, y causa frustración tanto a los pacientes como a los médicos. Se estima que hasta un 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan FA en algún momento de su evolución, por lo que son necesarias medidas tanto para la prevención de la embolia como para el alivio de los síntomas⁷.

Actualmente, el manejo de los pacientes con FA se está haciendo más agresivo, incluido también su manejo no farmacológico, bien mediante ablación del nodo e implante de marcapasos en los pacientes con difícil control de la frecuencia cardiaca, bien con ablación directa de la propia FA^{8,9}. Reducir la progresión de la enfermedad es importante, ya que se sabe desde hace algunos años que la propia FA genera FA¹⁰.

Las soluciones deben adaptarse a cada paciente en cada fase de la FA, bien sea ésta paroxística, persistente o permanente. En sus fases paroxísticas o persistente se debe realizar un tratamiento preventivo, una interrupción de los episodios y un alivio de los síntomas que produce. Cuando el tratamiento ya se ha hecho permanente consistirá en el control de la frecuencia cardiaca y el alivio de los síntomas.

LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA: UNA INTERSECCIÓN DE COMORBILIDADES QUE AGRAVAN EL PRONÓSTICO

En realidad, la FA se observa en muchos pacientes como una intersección de múltiples comorbilidades: insuficiencia cardiaca, alteraciones metabólicas, hipoxemia, arritmias ventriculares, miocardiopatías, cardiopatía isquémica, otras arritmias auriculares, etc. (fig.1). En

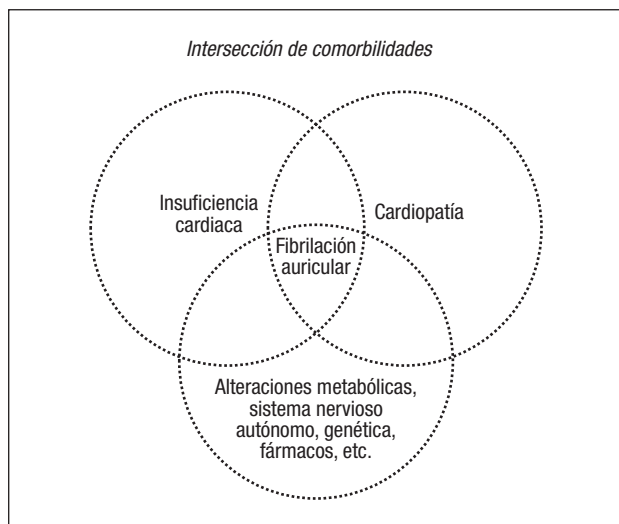


Fig. 1. La fibrilación auricular es una arritmia compleja y poco comprendida. Debido a la confluencia de múltiples comorbilidades en su etiopatogenia, deben existir igualmente múltiples terapias, ya que ninguna será aplicable universalmente con éxito.

muchos casos el tratamiento debe ir dirigido hacia todas estas comorbilidades que, de una forma u otra favorecerán el desarrollo y mantenimiento de la FA.

El impacto del desarrollo de la FA en la supervivencia fue controvertido durante mucho tiempo. En estudios antiguos y con reducido número de pacientes con insuficiencia cardiaca, la FA se ha presentado como un factor adverso, sin significación o incluso asociado a un mejor pronóstico. Más recientemente se han publicado estudios importantes que han evaluado el impacto de la FA en la mortalidad. Tres mostraron un efecto neutro sobre la mortalidad¹¹⁻¹³, mientras que el resto mostró que la FA era un predictor independiente de mortalidad^{1,14,15}. Wyse et al¹⁶ publicaron recientemente que la presencia de FA fue un factor independiente de aumento de mortalidad en los pacientes incluidos en el registro AVID. Los efectos perjudiciales de la FA en estos pacientes se producirían por la frecuencia ventricular excesiva y la pérdida de la contracción auricular, factores asociados con consecuencias hemodinámicas adversas que influyen en el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca¹⁷⁻²⁰.

FACTORES ASOCIADOS AL INICIO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Para acercarnos al tratamiento y la prevención de la FA en la insuficiencia cardiaca, igualmente debemos tener en cuenta los múltiples factores que influyen en el inicio de la FA: los factores estructurales como la dilatación de la aurícula izquierda, el infarto y zonas de necrosis, la presencia o desarrollo de fibrosis, etc. Entre los factores funcionales destacan la isquemia, las alteraciones del sistema nervioso autónomo, la hipertensión arterial y el síndrome bradicardia-taquicardia. También los fármacos son un factor a tener en cuenta. Entre los factores detonantes estarían las extrasístoles, muchos de ellos generados en las venas pulmonares, que podrían iniciar en cualquier momento un episodio de FA. Todos estos factores con el transcurso del tiempo (años para los factores estructurales, horas para los factores funcionales o segundos para los factores detonantes), causan y desarrollan un sustrato para la presentación y persistencia de la FA.

BENEFICIOS DE MANTENER EL RITMO SINUSAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

El ensayo clínico PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation trial)²¹ indicó que los pacientes aleatorizados a control del ritmo tuvieron una mejor tolerancia al ejercicio que aquellos en los que se realizó control de la frecuencia cardiaca. Otros datos recientes y prospectivos han indicado que el comienzo de la FA en pacientes con insuficiencia cardiaca se asocia con deterioro clínico y hemodinámico^{19,20}. También se asocia a mayor mortalidad y complicaciones embólicas^{4,6,20} y con efectos deletéreos asociados al uso de antiarrítmicos²². El estudio AFFIRM²³

(Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management study of the National Heart, Lung, and Blood Institute) evaluó la mortalidad tras diversas aproximaciones al manejo de pacientes con FA en pacientes con factores de riesgo de embolia. Sin embargo, este ensayo no se diseñó para establecer el manejo óptimo de los pacientes con insuficiencia cardiaca. De los 4.060 pacientes incluidos, menos de un 10% tenían disfunción ventricular izquierda significativa. A pesar de esto, un subestudio del AFFIRM demostró un mejor pronóstico en ritmo sinusal para pacientes con insuficiencia cardiaca. Igualmente, el beneficio del bisoprolol en el estudio CIBIS II se observó principalmente en los pacientes en ritmo sinusal^{24,25}. A este respecto, recientemente se ha publicado un subanálisis del estudio COMET²⁴, que muestra que el tratamiento con carvedilol ofrece beneficios adicionales en pacientes con FA e insuficiencia cardiaca en comparación con metoprolol. Y lo más importante, que la aparición de FA en pacientes con tratamiento a largo plazo con bloqueadores beta, lo que fue bastante frecuente, se asociaba a un aumento significativo del riesgo de morbimortalidad. Estos datos apoyan la búsqueda de otras alternativas, adicionales a los bloqueadores beta, para reducir aún más este nuevo comienzo de FA en nuestros pacientes con insuficiencia cardiaca.

Quizá el estudio más importante actualmente en marcha para esclarecer este punto es el AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure trial)²⁶, que investiga distintas estrategias terapéuticas en pacientes con insuficiencia cardiaca y FA. Este estudio analiza si restaurar el ritmo sinusal y mantenerlo tiene un efecto beneficioso en la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca. Este aspecto concreto nunca se ha estudiado en un ensayo aleatorizado con la potencia apropiada. El estudio que se realizará en Estados Unidos y Europa incluirá un total de 1.450 pacientes con fracción de eyección (FE) < 35% y FA asignados a una de estas 2 estrategias terapéuticas: *a*) control del ritmo con el empleo de cardioversión eléctrica y fármacos antiarrítmicos (amiodarona u otros fármacos de clase III), y *b*) control de la frecuencia cardiaca con el empleo de bloqueadores, digoxina o ablación del nodo auriculoventricular y marcapasos. El *end-point* primario es la mortalidad cardiovascular y el método primario de análisis, la intención de tratar. Los investigadores anticipan una mortalidad cardiovascular a 2 años del 18,75% en el grupo de control de la frecuencia y un 25% de reducción de la mortalidad en el grupo de control del ritmo. Tendremos que esperar hasta 2007, año en el que previsiblemente contaremos con los resultados del estudio AF-CHF, un ensayo aleatorizado del tratamiento de la FA en pacientes con insuficiencia cardiaca.

ANTIARRÍTMICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Los fármacos antiarrítmicos se emplean con frecuencia en aquellos pacientes en los que se pretende mante-

ner el ritmo sinusal. Los fármacos antiarrítmicos de clase I no deben emplearse en los pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que múltiples estudios han señalado un aumento sustancial del riesgo de proarritmogenia y mortalidad. Deedwania et al²⁷ evaluaron los efectos a largo plazo de la amiodarona en la morbimortalidad de los pacientes con FA e insuficiencia cardiaca del estudio CHF-STAT (Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trials of Antiarrhythmic Therapy) y presentaron una tasa de mortalidad inferior en pacientes con FA basal que posteriormente restauraron el ritmo sinusal con amiodarona. Entre los distintos antiarrítmicos existentes, la amiodarona ha demostrado tener un impacto beneficioso en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca^{28,29}.

La evidencia actualmente disponible sugiere que:

1. Es posible restaurar y mantener el ritmo sinusal en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca y FA.
2. El tratamiento con un antiarrítmico de clase I empeora el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca.
3. El mantenimiento del ritmo sinusal, al menos con amiodarona, en pacientes con insuficiencia cardiaca puede reducir la mortalidad.
4. El tratamiento puede prevenir la FA de nuevo comienzo y reducir las hospitalizaciones en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

PAPEL DE LA ANGIOTENSINA II EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Se sabe que la angiotensina II tiene un papel importante en el desarrollo de la fibrilación auricular (fig. 2)³⁰. De hecho, se considera como una de las señales de transducción clave en el remodelado estructural de la aurícula, que ocurre en todos los pacientes con FA, con presencia de fibrosis y alteración de los miocitos auriculares y del intersticio. La probabilidad de presentar FA y que ésta se vuelva crónica aumenta con el incremento de la fibrosis. La fibrosis es también una de las características de los modelos animales de FA^{31,32}. Cuando hacemos que se mantenga eléctricamente la FA en animales, se provoca un remodelado estructural celular y posteriormente apoptosis y cambios fibróticos con mayor facilidad para inducir la FA de forma progresiva.

Goette et al³² han demostrado que los receptores AT₁ sufren un proceso de regulación a la baja y que los receptores AT₂ sufren un proceso de regulación al alza en pacientes con FA. Este mismo grupo ha observado un aumento de la expresión de la enzima de conversión de angiotensina y la proteincinasa ERK en la aurícula de los pacientes con FA³¹. También se ha demostrado el papel importante de la angiotensina II como mediador del aumento de la fosforilación de la ERK. La angiotensina II activa la ERK en los fibroblastos cardiacos por un mecanismo dependiente de la tirosincinasa. El estiramiento

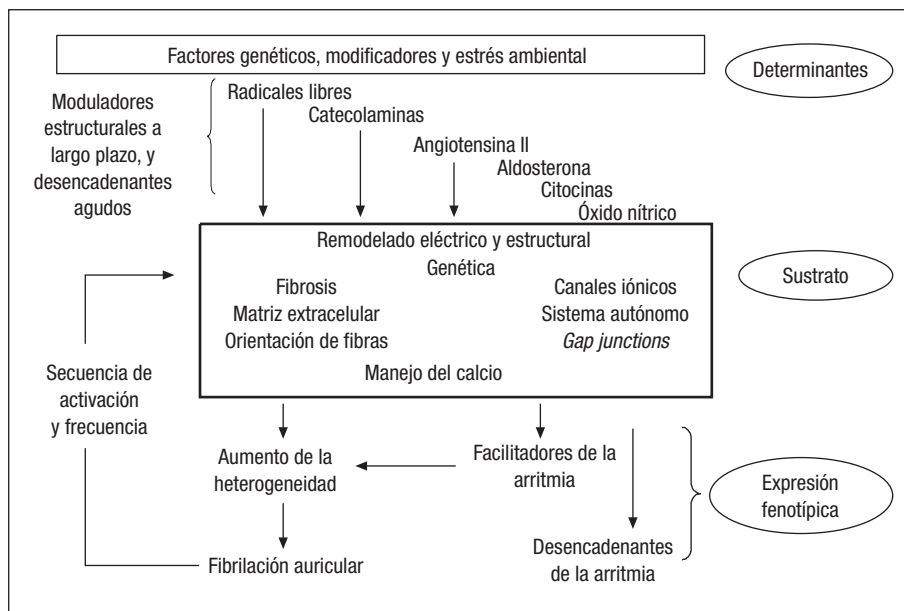


Fig. 2. Etiopatogenia de la fibrilación auricular. Modificada de Members of the Sicilian Gambit³⁰.

to mecánico de los cardiomiocitos activan tanto la ERK como otras cinasas, como la JNK, pero quizá la activación de la ERK depende mayormente de la producción de la angiotensina II. Esta activación de la ERK es particularmente importante para la estimulación de la proliferación de los fibroblastos.

Asimismo, cuando se exponen los cultivos de fibroblastos a la angiotensina II o a la aldosterona se promueve una síntesis de colágeno, adicional a la reducción de la actividad de las colagenasas fisiológicas. A través de estos mecanismos la activación del sistema renina-angiotensina conduce a la fibrosis cardíaca en muy diversas condiciones patológicas. En la hipertensión experimental, la angiotensina II y la aldosterona causan fibrosis ventricular que puede ser disociada de la carga hemodinámica. De igual modo, se ha observado que la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina o el bloqueo de los receptores AT₁ previenen la acumulación del colágeno en el miocardio no infartado tras un infarto agudo de miocardio en ratas. La inhibición de los receptores AT₁ atenúa los cambios fibróticos en la insuficiencia cardíaca experimental inducida por isoprotterenol, mientras que la sobreexpresión de los receptores AT₁ en ratones transgénicos resulta en hipertrofia cardíaca, fibrosis intersticial y muerte debida a insuficiencia cardíaca progresiva.

Sin embargo, como el grupo de Nattel ha publicado en distintos trabajos, la evolución del sustrato de la FA tiene vías dependientes y también independientes de la angiotensina. En un trabajo experimental en perros, Cardin et al³³ demostraron que tras estimulación ventricular rápida de hasta 5 semanas la apoptosis se desarrollaba tras sólo 24 h, y ésta era precedida de aumentos de angiotensina II en tejidos (pero no en plasma), con una expresión aumentada de las proteínas activadas por mitó-

genos cinasas p38, JNK y ERK, una relación aumentada de las proteínas proapoptóticas Bax y la antiapoptótica Bcl-2, un aumento de la muerte celular, infiltrado de leucocitos, y actividad de la caspasa-3, que ocurren en el pico de la apoptosis. La apoptosis se seguía de una fibrosis intersticial, con pico a 5 semanas. En el grupo de animales tratados con enalapril se observó una inhibición: a) de los aumentos de angiotensina II tisular, b) del aumento de la expresión ERK, c) del Bax/Bcl-2 ratio, y d) de la apoptosis celular. Sin embargo, el enalapril no afectó a la muerte celular total, la presencia del infiltrado leucocitario, la activación de las proteínas JNK ni la p38. El enalapril redujo, pero no eliminó la fibrosis tisular. En conclusión, el remodelado estructural en este modelo demostró vías dependientes e independientes de la angiotensina II, como señales de transducción del remodelado auricular. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) sólo previenen parcialmente el remodelado estructural.

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA CLÍNICA

La FA se ha tratado tradicionalmente con fármacos antiarrítmicos que la previenen a costa de aumentar potencialmente la mortalidad o de sus efectos secundarios. El tratamiento alternativo hoy día es atacar el sustrato de la arritmia. El bloqueo del sistema renina-angiotensina ha demostrado experimentalmente atenuar los cambios fibróticos que causan las alteraciones locales de la conducción auricular y ayudan a sostener la FA.

Estudios recientes han demostrado el papel clínico de la inhibición del sistema renina-angiotensina en la prevención de la FA. Los datos obtenidos del estudio

SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction)³⁴ analizados retrospectivamente para conocer el impacto del IECA enalapril en la incidencia de FA lo confirman (fig. 3). El tratamiento crónico con enalapril redujo marcadamente el riesgo de desarrollo de FA en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Pedersen et al³⁵ habían demostrado previamente una reducción en la incidencia de FA con trandolapril (frente a placebo) postinfarto de miocardio, en un subanálisis del estudio TRACE.

Los mecanismos por los que los IECA ejercen su efecto protector clínico contra el desarrollo de FA no se conocen completamente y algunos de ellos están recogidos en las explicaciones experimentales presentadas anteriormente. Pueden representar los efectos directos auriculares y en las señales de transducción o también la disminución de la presión auricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca. La angiotensina II causa un aumento en la presión auricular y aumenta los valores del ARN mensajero en la aurícula. El estiramiento auricular inducido por la presión auricular puede estar involucrado en el inicio y la patogénesis de la FA mediante el acortamiento de los períodos refractarios y la prolongación de los tiempos de conducción intraauriculares. Ya que los IECA causan una disminución de las presiones auriculares y telediastólicas del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca, es posible que estos agentes disminuyan la susceptibilidad a la FA por estos mecanismos al reducir el estrés auricular de la pared y la dilatación de las aurículas. Sin embargo, no puede ser el único mecanismo, ya que como demostraron Li et al³⁶ en un modelo experimental, la reducción de la fibrosis se observó sólo en el modelo tratado con enalapril a pesar de una disminución

similar de la presión auricular con la combinación de hidralazina/isosorbida.

Entre todos estos mecanismos beneficiosos potenciales también se ha sugerido un efecto directo antiarrítmico del bloqueo de renina angiotensina³⁷ con distintos fármacos, como candesartán, captopril o irbesartán.

En pacientes con FA persistente se ha demostrado un efecto beneficioso del irbesartán, con menor tasa de recurrencia poscardioversión eléctrica³⁸. La mayoría de los beneficios de los bloqueadores de los receptores AT₁ ocurrió en los primeros meses poscardioversión. Resultados similares obtuvieron Ueng et al³⁹ con la combinación de enalapril más amiodarona. El candesartán también demostró ser efectivo en la prevención de la FA, como lo demostró el estudio CHARM⁴⁰, en un análisis publicado donde el tratamiento con candesartán frente a placebo redujo la incidencia con una *odds ratio* de 0,81, $p = 0,048$; el placebo el 7,9% y el candesartán el 6,5%. Asimismo, el estudio Val-HeFT⁴¹, con valsartán, analizó la incidencia de nueva FA en pacientes con insuficiencia cardiaca con y sin tratamiento con valsartán. Los pacientes con valsartán presentaron un 5,27% de FA de nuevo comienzo frente al 7,86% los pacientes tratados con placebo, $p = 0,0002$, *odds ratio* = 0,65 (intervalo de confianza del 95%, 0,52-0,82). Otros análisis retrospectivos de miles de pacientes como el de Lállier et al⁴² también han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la angiotensina en pacientes hipertensos se asocia a una reducción a largo plazo en la incidencia de FA. Asimismo, recientemente se han publicado 2 meta-análisis que lo confirman^{43,44}.

PAPEL DE LA ESTIMULACIÓN, LA RESINCRONIZACIÓN CARDIACA Y LA ABLACIÓN CON CATÉTER DEL SUSTRATO EN LA PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La estimulación eléctrica de la aurícula está indicada en pacientes con FA asociada a bradicardia sintomática o tras la ablación del nodo auriculoventricular. La estimulación fisiológica en la aurícula redujo la tasa anual de desarrollo de FA en el CTOP (Canadian Trial of Physiologic Pacing)⁴⁵. En otros estudios, como el estudio MOST⁴⁶, también se ha analizado el papel de la estimulación cardiaca en la FA. Este análisis demostró que el riesgo de FA aumenta linealmente con la estimulación VVIR hasta un 80-85%. Esto debe tenerse en cuenta siempre que indiquemos un sistema de estimulación cardiaca en estos pacientes. La ablación del nodo auriculoventricular seguida de implante de marcapasos es una técnica efectiva en pacientes con FA no controlada con tratamiento médico. Tiene una baja tasa de complicaciones y también se ha asociado con una mejora en la función ventricular y la calidad de vida⁴⁷. La resincronización cardiaca, además de sus efectos beneficiosos en la función ventricular izquierda y la calidad de vida en los pacientes con insuficiencia cardiaca y trastor-

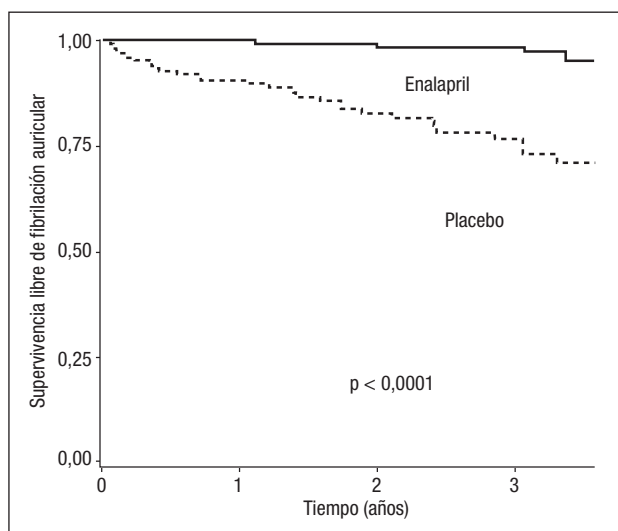


Fig. 3. Curvas de Kaplan-Meier que muestran el porcentaje de pacientes libres de fibrilación auricular en el estudio SOLVD, durante un seguimiento de 2,9 años con función ventricular izquierda deprimida, asignados a tratamiento con enalapril o placebo³⁴.

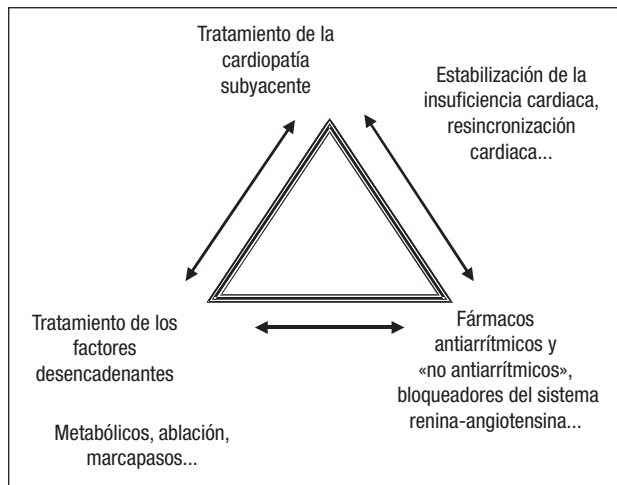


Fig. 4. *Prevención o tratamiento híbrido* o multicombinado de los pacientes con fibrilación auricular.

*La palabra latina *hybrida* describe la mezcla o el doble origen. En el tratamiento de la fibrilación se usa para describir aproximaciones terapéuticas mixtas en el mismo paciente, por ejemplo, tratamiento de la cardiopatía subyacente y prevención con bloqueo del sistema renina-angiotensina.

no de la conducción intraventricular, ha demostrado en diversos estudios reducir la incidencia de FA. Un estudio reciente, publicado por Haissaguerre et al⁹ ha demostrado que la ablación directa de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardiaca mejora la fracción de eyección, los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida.

CONCLUSIONES

La insuficiencia cardiaca promueve el desarrollo de FA y ésta deteriora la función ventricular y aumenta el riesgo de tromboembolia y la tasa de mortalidad. La FA es un hallazgo frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca que complica su curso clínico. El tratamiento y la prevención de la FA en estos pacientes sigue siendo híbrido (fig. 4), y atiende a la cardiopatía subyacente y sus causas.

La insuficiencia cardiaca aumenta las concentraciones de la angiotensina II auricular y la expresión de las cinasas activadas por mitógenos. El bloqueo del sistema renina-angiotensina reduce la activación de la angiotensina II, la activación de las cinasas, la fibrosis auricular y, debido a esto, reduce las alteraciones de la conducción del impulso eléctrico en la aurícula y la promoción de la FA. La activación local de la aldosterona, incluso en condiciones de bloqueo del sistema renina-angiotensina, puede participar en el aumento de la deposición de la matriz extracelular y desempeñar un papel en el remodelado.

La prevención de la FA con inhibidores del sistema renina-angiotensina mejora el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca. También se ha especulado que el efecto preventivo del ictus

demostrado con varios inhibidores del sistema renina-angiotensina, como el del losartán en el estudio LIFE y el ramipril en el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), puede deberse a la reducción de la incidencia de FA en esta población de alto riesgo.

Debe continuarse la investigación en la biología molecular de la FA. La interferencia farmacológica con señales específicas de las vías de transducción es prometedora³⁰. Hasta ahora, los agentes más efectivos son los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que reducen el estrés oxidativo, restauran los valores de óxido nítrico, inhiben la formación de tejido fibroso y pueden reducir la ectopia de las venas pulmonares. Los tratamientos con inhibidores de proteasas/fosfatasa o antioxidantes pueden ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para reducir cambios estructurales, dilatación auricular y disfunción contráctil; sin embargo, se necesitan más estudios. Asimismo, el desenmascaramiento de factores genéticos implicados aún no conocidos puede tener gran repercusión. Es necesario un mejor conocimiento de la fisiología molecular de la FA. Esto puede ayudar a desarrollar nuevos regímenes de tratamiento o terapia híbrida con combinación de fármacos «antiarrítmicos» y «no antiarrítmicos» para aumentar la eficacia del tratamiento de la FA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bourassa MG, Gurne' O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:14A-9.
2. Yusuf S, Thom T, Abbott RD. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension.* 1989;13:174-9.
3. Smith WM. Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985;55:3A-8.
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med.* 1982;306:1018-22.
5. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155:469-73.
6. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994;74:236-41.
7. Maisel W, Stevenson L. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:2D-8.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998; 339:659-66.
9. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2373-83.
10. Allessie MA, Konings K, Kirchhof K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;77:10A-23.
11. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: the V-HeFT Studies. *Circulation.* 1993;87:VI102-10.

12. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83:1544-7.
13. Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, Boomsma F, Van Gelder IC, Van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1238-45.
14. Middlekauf HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation.* 1991;84:40-8.
15. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695-703.
16. Wyse DG, Love JC, Yao Q, Carlson MD, Cassidy P, Greene LH, et al. Atrial fibrillation: a risk factor for increased mortality: an AVID registry analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001;5:267-73.
17. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure [editorial]. *N Engl J Med.* 1999;341:910-1.
18. Clark DM, Plumb VJ, Epstein Ae, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1039-45.
19. Shibane JS, Wood MA, Jensen Dn, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:709-15.
20. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:197-204.
21. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation? Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
22. Flaker GC, Blackshear CL, McBride R, Kronmal RA, Halperin CL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:527-32.
23. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J.* 2002;143:991-1001.
24. Swedberg K, Olsson L, Charles Worth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers. Results from the COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:1303-8.
25. Lechat P, Hulot JS, Esclano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grand-Jean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation.* 2001;103:1428-33.
26. The AF-CHF Trial Investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J.* 2002;144:597-607.
27. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation.* 1998;98:2574-9.
28. Doval HC, Nul Dr, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet.* 1994;344:493-8.
29. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet.* 1997; 350:1417-24.
30. Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy. Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *European Heart Journal* 2001;22:2148-63.
31. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1669-77.
32. Goette A, Arndt M, Rocken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2000;101:2678-81.
33. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung T, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res.* 2003;60:315-25.
34. Vermees 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. Insight From the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials. *Circulation.* 2003;107:2926-31.
35. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999;100:376-80.
36. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, 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.
37. Moreno I, Caballero R, González T, Arias C, Valenzuela C, Iriepa I, et al. Effects of irbesartan on cloned potassium channels involved in human cardiac repolarization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 304:862-73.
38. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106:331-6.
39. Ueng K, Tsai T, Yu W, Tsai C, Lin M, Chan K, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Result of a prospective and controlled study. *Eur Heart J.* 2003;24:2090-8.
40. Swedberg K, Pfeffer M, Coen-Solal A, Ducharme A, Granger C, Michelson E, et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from the CHARM study [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:222A.
41. Maggioni A, Latini R, Carson E, Singh S, Barleira S. Val-HeFT. Post-hoc analysis suggests valsartan reduces new AF in patients with heart failure. *Circulation.* 2003;108 Suppl IV:2314.
42. Lällier P, Ducharme A, Keller P, Yu H, Guertin M, Tardif J. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:159-64.
43. Madrid AH, Peng J, Zamora J, Marin I, Bernal E, Escobar C, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases. Meta-Analysis of randomized controlled clinical trials. *PACE.* 2004;27:1405-10.
44. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1832-9.
45. Skanes AC, Krahn Ad, Yee R, Klein GJ, Connolly S, Kerr CR, et al; Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:167-72.
46. MOST substudy. Risk of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 23:2932-7.
47. Lemery R, Brugada P, Cheriex E, Wellens HJ. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1987;60:1406-8.