

Uso de agentes antiarrítmicos y resultados clínicos en pacientes añosos con fibrilación auricular y enfermedad coronaria concomitante

Benjamin A. Steinberg^{1,2,3*}, Samuel H. Broderick³, Renato D. Lopes^{2,3}, Linda K. Shaw³, Kevin L. Thomas^{1,2,3}, Tracy A. DeWald², James P. Daubert^{1,2,3}, Eric D. Peterson^{2,3}, Christopher B. Granger^{2,3}, y Jonathan P. Piccini^{1,2,3}

Este artículo fue publicado en *Europace* 2014; 16: 1284-90, y es reproducido y traducido con autorización.

Resumen

Objetivo: la fibrilación auricular (FA) y la enfermedad coronaria (EC) son comunes en los pacientes añosos. En este estudio nos propusimos describir el uso de agentes antiarrítmicos (AAA) y los resultados clínicos en estos pacientes.

Métodos y resultados: se analizó el tratamiento con AAA y los resultados observados en 1.738 pacientes mayores (edad ≥ 65) con FA y EC registrados en el Banco de Datos para Enfermedad Cardiovascular de Duke. Los resultados primarios fueron mortalidad y rehospitalización al año y a los cinco años. En términos generales, 35% de los pacientes recibían un AAA al inicio, 43% eran mujeres y 85% eran blancos. Fueron frecuentes los antecedentes de infarto de miocardio (IM, 31%) e insuficiencia cardíaca (41%). La amiodarona era el AAA más frecuente (21%), seguida de agentes de Clase III pura (sotalol 6,3%, dofetilida 2,2%). La persistencia de los AAA fue baja (35% al año). Luego del ajuste, el uso de AAA al inicio no se asoció con la mortalidad al año (cociente de riesgo ajustado [HR] 1,23, intervalo de confianza [IC] 95%: 0,94-1,60) o con la mortalidad cardiovascular (HR ajustado 1,27, IC 95% 0,90-1,80). Sin embargo, el uso de AAA sí se asoció con un aumento de la rehospitalización por todas las causas (HR ajustado 1,20, IC 95%: 1,03-1,39) y rehospitalización cardiovascular (HR ajustado 1,20, IC 95% 1,01-1,43) al año. Esta asociación no se mantiene a los cinco años; sin embargo, estos pacientes tuvieron un elevado riesgo de muerte (55% para los > 75 años y que recibían AAA) y rehospitalización (87% para aquellos > 75 años que recibían AAA) a los cinco años.

Conclusiones: en pacientes añosos que padecen FA y EC, la terapia antiarrítmica se acompañó de aumento de la rehospitalización al año. En términos generales, estos pacientes presentan un alto riesgo de internación y muerte a largo plazo. Se necesitan desarrollar terapias más seguras, mejor toleradas y que brinden un control de los síntomas más eficaz en esta población de alto riesgo.

Palabras clave: FIBRILACIÓN AURICULAR
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA
MEDICACIÓN ANTIARRÍTMICA
AÑOSOS
INVESTIGACIÓN DE VARIABLES

1. Centro Duke para la Fibrilación Auricular, Durham, NC, EEUU.

2. Departamento de Medicina, Centro Médico de la Universidad Duke, Durham, NC, EEUU.

3 Instituto de Investigación Clínica Duke, Centro Médico de la Universidad Duke, Casilla Postal 17969, Durham, NC 27715, EEUU.

Recibido el 12 de diciembre de 2013; aceptado tras su revisión el 17 de marzo de 2014; publicación electrónica previa a la impresión: 21 de abril de 2014.

Correspondencia: Benjamin A. Steinberg. Correo electrónico: benjamin.steinberg@duke.edu

¿Qué hay de nuevo?

La fibrilación auricular (FA) y enfermedad coronaria (EC) concomitantes entrañan un mal pronóstico, con importante morbilidad y mortalidad en pacientes añosos. A los cinco años los reingresos al hospital superan 75% y la mortalidad supera 33% en todos los grupos.

Casi un tercio de los pacientes con FA y EC reciben medicación antiarrítmica, siendo la amiodarona la más frecuente.

El uso de la terapia antiarrítmica se acompañó de un aumento del riesgo de rehospitalización al año.

Es preciso desarrollar terapias más seguras y eficaces para el control de los síntomas en esta población.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en adultos y su incidencia aumenta significativamente con la edad. A más de una de cada cuatro personas mayores de 40 años se les diagnosticará FA, y ~10% de los octogenarios tiene diagnóstico de FA^(1,2). La FA tiene un impacto negativo en la calidad de vida, comparable con el que se observa en los pacientes con cardiopatía isquémica, y en gran medida el efecto se puede atribuir a síntomas importantes, entre los que se incluyen palpitaciones, fatiga y limitación del ejercicio^(3,4). Hay datos aleatorizados que sugieren que el mantenimiento del ritmo sinusal (“control del ritmo”) se asocia con una mejoría de los síntomas^(5,6).

Sin embargo, la terapia con agentes antiarrítmicos (AAA) en pacientes con enfermedad coronaria (EC) plantea varias inquietudes con respecto a la seguridad, tales como efectos colaterales tóxicos y la posibilidad de proarritmia fatal⁽⁷⁻⁹⁾. Todavía, la mayor parte de la evidencia de la literatura proviene de poblaciones seleccionadas y no hay muchos datos de pacientes añosos. En un esfuerzo por valorar los efectos de los AAA en los resultados clínicos en pacientes añosos con FA y EC, realizamos un análisis de los pacientes en el Banco de Datos para la Enfermedad Cardiovascular de Duke. Los objetivos de este estudio fueron (i) describir el uso de AAA en pacientes mayores con FA y EC, (ii) valorar los resultados clínicos en estos pacientes, y (iii) determinar el efecto de los AAA en la mortalidad y la rehospitalización.

Métodos

Los datos para el presente análisis se obtuvieron del Banco de Datos para la Enfermedad Cardiovascular de Duke (DDCD), de una cohorte de toda la instituc-

ción que incluye a todos los pacientes sometidos a procedimientos de cateterismo en el Centro Médico de la Universidad de Duke. Toda la información demográfica de las comorbilidades, signos vitales, estudios de laboratorio, resultados de imagenología y medicaciones se obtuvieron al inicio. Se realizó un seguimiento prospectivo de los pacientes con EC confirmada angiográficamente para analizar su uso de medicación y los resultados a los seis meses, al año, y anualmente de ahí en adelante. El diseño y los métodos de la DDCCD ya han sido descritos^(10,11).

Objetivos

Los objetivos primarios para este análisis fueron la mortalidad por todas las causas y la rehospitalización al año. Los objetivos secundarios fueron la muerte cardiovascular y la rehospitalización cardiovascular desde el momento del cateterismo hasta el año. Para profundizar la exploración de las asociaciones con los resultados se realizó un análisis de los pacientes que no presentaron eventos al año para las mismas variables evaluables a los cinco años. En términos generales, la mediana del seguimiento fue de 3,8 años.

Población del estudio

A los efectos de este análisis, se limitó la cohorte general de DDCCD a los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco con angiografía coronaria desde 2000 a 2010, que tuvieran >65 años al momento del cateterismo, que presentaran EC obstructiva (>50%) o no obstructiva (<50%, confirmada angiográficamente), y que tuvieran diagnóstico de FA dentro de los 12 meses previos. El diagnóstico de FA fue realizado mediante electrocardiograma, los datos de DDCCD o la información administrativa hospitalaria y no se incluyeron los pacientes con nueva FA durante el seguimiento. Se excluyeron los siguientes pacientes: pacientes que fallecieron durante la internación del cateterismo índice; los que tenían una internación índice de >30 días; los pacientes sin datos de medicación disponible dentro de los 30 días siguientes al cateterismo índice; los pacientes que recibían quinidina o procainamida; y los pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

Se estratificó a los pacientes según el uso de AAA inicial. A los efectos de este análisis, se definió el tratamiento con AAA como el uso de un fármaco antiarrítmico de membrana activo por vía oral (Vaughan-Williams Clase I o Clase III, o un bloqueante mixto del canal) dentro de los 30 días del cateterismo índice. Solo se consideraron los AAA citados en las guías AHA/ACC/HRS para el manejo del ritmo, como propafenona, flecainida, dofetilida,

sotalol, disopiramida, dronedarona, o amiodarona⁽¹²⁾. La procainamida y la quinidina quedaron excluidas. Se presenta el uso de AAA por grupo etario: 65-75 y >75 años. Todos los análisis de AAA se realizaron conforme el tratamiento que recibían al inicio.

Métodos estadísticos

Las características basales se describen usando las tasas absolutas (porcentaje) de las variables categóricas, y las medianas (rango entre cuartiles) para las variables continuas. Los resultados analíticos fueron estratificados por grupos etarios (65-75, >75), y luego usando cualquier AAA. Se calcularon las tasas de eventos Kaplan-Meier (KM) sin ajustes al año y a los cinco años para cada subgrupo (por edad y AAA). Se realizaron pruebas para las diferencias en los diferentes estratos para las características basales. Se utilizó un análisis de la prueba F de varianza para las características continuas. En los casos en que se infringieron los supuestos de normalidad para cualquiera de estas pruebas en las variables continuas se realizó una prueba de Kruskal-Wallis para esa variable particular en la que se infringieron los supuestos. Se utilizó una prueba χ^2 para independencia para las características basales categóricas. En caso de infracción de los supuestos para alguna prueba χ^2 en particular se realizó una prueba exacta de Fisher.

Posteriormente se generaron modelos de regresión del riesgo proporcional de Cox para cada variable evaluable para los resultados de un año. Los pacientes que no tuvieran un evento de las variables estudiadas al año y cuyo seguimiento fuera mayor a un año se incluyeron entonces en los análisis de referencia para evaluar los resultados a los cinco años. Se desarrollaron modelos de múltiples variables observando la relación entre los resultados y las variables del uso de AAA y el grupo etario. En los que se observó ausencia <15% de los datos, se imputaron los valores faltantes utilizando técnicas de imputación múltiple en los casos. El resultado de estas técnicas es que hay múltiples valores imputados para cada punto de datos faltante. El conjunto de valores múltiples se utiliza al correr todos los modelos y hace posible que los análisis expliquen la variación debido al hecho que algunos de los datos fueron imputados^(13,14). Se verificaron los supuestos de linealidad examinando los resultados de las gráficas *spline* polinómicas cúbicas del cociente de riesgo (HR) logarítmico de una variable evaluable contra cada una de las variables de ajuste ordinarias o continuas. Se hicieron transformaciones para variables que tuvieran importantes relaciones no lineales que satisficieran este supuesto. Todos los análisis esta-

dísticos de los datos fueron realizados por el Instituto de Investigación Clínica de Duke utilizando el software SAS (versión 9.2, Instituto SAS).

Este análisis fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Duke, no habiéndose utilizado ningún financiamiento externo para realizar este análisis. Todos los autores tuvieron acceso a los resultados agregados y asumen plena responsabilidad por los resultados presentados en el presente documento.

Resultados

De la base de datos total de DDCD que registraba 170.629 procedimientos, se excluyeron 152.395 por ser cateterismos no cardíacos, porque los pacientes estaban fuera del rango etario del estudio, tenían antecedentes de arritmias ventriculares, o no mostraban evidencia de EC. Además de los procedimientos repetidos, se excluyeron otros 10.550 pacientes sin FA (material complementario online, figura S1). La cohorte final del estudio incluyó a un total de 1.738 pacientes (n = 964, edad 65-75 y n = 774 >75 años), 609 (35%) de los cuales recibieron un AAA. Las características de la población del estudio, estratificadas por edad y uso de AAA al inicio se muestran en la tabla 1. En general, 43% eran mujeres, quienes tienen menos probabilidades que los hombres de estar recibiendo un AAA. Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, como hiperlipidemia y diabetes, fueron frecuentes, con tasas menores en los pacientes mayores; 29% (n = 510) presentaban EC no obstructivas (<50%), y el 71% (n = 1.228) restante tenía una EC obstructiva (>50%) en una, dos o tres arterias coronarias epicárdicas. Se indicó terapia con warfarina a un total de 34% (65% tenían puntuaciones CHADS₂ ≥ 2); los detalles de las medicaciones anti-trombóticas en esta población han sido descritos previamente⁽¹¹⁾. Aproximadamente un tercio de la cohorte había tenido un infarto de miocardio (IM) previo, y alrededor de un tercio había sido sometido a revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica, tabla 2). Aproximadamente 40% de los pacientes manifestaba un síndrome coronario agudo en el momento del ingreso índice, y el uso de AAA en este subgrupo fue similar al de la cohorte total (35%); 41% padecía insuficiencia cardíaca congestiva. La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue de 55% en los pacientes que no recibían AAA contra 52% para los pacientes que recibían un AAA. El índice de filtrado glomerular estimado fue inferior en los pacientes mayores, y menor en los pacientes mayores que recibían tratamiento con AAA.

Tabla 1. Características basales

	Total (n = 1.738)	Edad 65-75		Edad >75		Valor p
		Sin AAA (n = 622)	AAA (n = 342)	Sin AAA (n = 507)	AAA (n = 267)	
Edad	74 (69, 79)	70 (67, 73)	70 (67, 72)	80 (78, 83)	80 (78, 83)	<0,001
Mujer	752 (43)	252 (41)	121 (35)	252 (50)	127 (48)	<0,001
Raza						0,08
Blanco	1.453 (85)	497 (81)	302 (88)	421 (84)	233 (88)	
Negro	206 (12)	86 (14)	30 (9)	63 (13)	27 (10)	
Nativo americano	42 (2,4)	21 (3,4)	5 (1,5)	13 (2,6)	3 (1,1)	
Otra	17 (1,0)	7 (1,1)	5 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,8)	
Hipertensión	1.263 (73)	442 (71)	241 (71)	374 (74)	206 (77)	0,2
Hiperlipidemia	924 (53)	344 (55)	187 (55)	246 (49)	147 (55)	0,1
Tabaquismo	654 (38)	266 (43)	140 (41)	172 (34)	76 (29)	<0,001
Diabetes	458 (26)	198 (32)	94 (28)	118 (23)	48 (18)	<0,001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,3 (23,9, 31,3)	28,1 (25,0, 32,2)	28,1 (25,0, 31,6)	25,9 (23,3, 29,4)	26,5 (23,2, 30,1)	<0,001
IFG estimado, mediana (IQR)	63 (49, 77)	65 (52, 79)	64 (52, 79)	62 (49, 74)	57 (46, 69)	<0,001
≥90	169 (9,7)	78 (13)	42 (12)	35 (6,9)	14 (5,2)	
60 ≤ IFG < 90	759 (44)	276 (44)	140 (41)	238 (47)	105 (39)	
30 ≤ IFG < 60	705 (41)	220 (35)	135 (40)	216 (43)	134 (50)	
15 ≤ IFG < 30	44 (2,5)	16 (2,6)	6 (1,8)	13 (2,6)	9 (3,4)	
<15	60 (3,5)	31 (5,0)	19 (5,6)	5 (1,0)	5 (1,9)	
Puntuación CHADS ₂						
0	144 (8,5)	92 (15)	52 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	
1	454 (27)	226 (37)	120 (36)	76 (15)	32 (12)	
≥2	1101 (65)	289 (48)	165 (49)	417 (85)	230 (88)	
Terapia warfarínica	585 (34)	185 (30)	148 (43)	128 (25)	124 (46)	<0,001
Frecuencia cardíaca (lpm)	73 (62, 86)	73 (63, 85)	72 (61, 90)	73 (63, 85)	74 (61, 83)	0,9
Presión arterial sistólica (mmHg)	142 (127, 162)	142 (126, 160)	139 (124, 157)	147 (130, 166)	141 (124, 164)	<0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	78 (67, 87)	78 (68, 89)	80 (70, 87)	77 (67, 86)	78 (66, 86)	0,09
Intervalo QTc (ms)	446 (421, 476)	442 (418, 470)	450 (421, 477)	446 (422, 479)	455 (430, 484)	<0,001
Intervalo QRS (ms)	97 (86, 122)	95 (86, 114)	99 (87, 116)	98 (86, 128)	101 (85, 133)	0,06

Los valores se presentan como cifras (%) o medianas (rango entre cuartiles) IFG, índice de filtración glomerular.

Terapias para frecuencia y ritmo

En la tabla 3 se muestran las medicaciones cardíacas concomitantes estratificadas por edad; 86% y 84% (de 65-75 y >75 años de edad, respectivamente) de los pacientes que recibían AAA también estaban recibiendo un betabloqueante, comparado con 73% y 78% de los pacientes que no recibían un AAA. No fue frecuente el uso de bloqueadores de los canales de calcio (no dihidropiridinas) y digoxina.

El AAA más frecuente en esta cohorte fue la amiodarona (~60% de los que recibían AAA, 21% en total), seguidos de sotalol (6,3% en total), y luego dofetilida (2,2% en total). Más de 75% de la cohorte

estaba recibiendo terapia betabloqueante, incluyendo a los que presentaban insuficiencia cardíaca leve-moderada y severa.

Después de un año, 35% de los pacientes que recibían AAA desde el comienzo seguían con AAA; de los pacientes que no estaban recibiendo un AAA inicialmente, 16% estaban recibiendo un AAA al año (con exclusión de los pacientes que fallecieron).

Resultados clínicos sin ajustes

Luego de un seguimiento de cinco años, las tasas de KM no ajustadas para la rehospitalización por todas las causas variaban entre 79% en los pacientes que

Tabla 2. Enfermedad cardiovascular basal

	Total (n = 1.738)	Edad 65-75		Edad >75		Valor p
		Sin AAA (n = 622)	AAA (n = 342)	Sin AAA (n = 507)	AAA (n = 267)	
Antecedente de EC previa						
Antecedente de IM	545 (31)	174 (28)	104 (30)	173 (34)	94 (35)	0,07
Antecedente de revascularización	535 (31)	213 (34)	99 (29)	150 (30)	73 (27)	0,1
SCA durante la hospitalización índice						
SCACEST	108 (6,2)	34 (5,5)	24 (7,0)	32 (6,3)	18 (6,7)	0,07
SCASEST	253 (14,6)	72 (11,6)	44 (12,9)	90 (17,8)	47 (17,6)	
IM no especificado	5 (0,3)	2 (0,3)	2 (0,6)	0	1 (0,4)	
Angina inestable	378 (21,7)	138 (22,2)	64 (18,7)	118 (23,3)	58 (21,7)	
Ausencia de SCA	994 (57,2)	376 (60,5)	208 (60,8)	267 (52,7)	143 (53,6)	
Severidad de la EC						
No obstructiva	510 (29)	208 (33)	101 (30)	129 (25)	72 (27)	0,07
1 vaso	415 (24)	146 (24)	83 (24)	123 (24)	63 (24)	
2 vasos	313 (18)	111 (18)	51 (15)	106 (21)	45 (17)	
3 vasos	500 (29)	157 (25)	107 (31)	149 (29)	87 (33)	
Antecedente de enf. cerebrovascular	262 (15)	84 (14)	50 (15)	98 (19)	30 (11)	0,009
Antecedente de ACV	65 (3,7)	30 (4,8)	13 (3,8)	18 (3,6)	4 (1,5)	0,1
FEVI	55 (40,62)	55 (41,63)	52 (39,60)	55 (43,63)	52 (39,60)	0,004
Clase de insuficiencia cardíaca NYHA						
Ninguno	1.005 (59)	362 (60)	192 (57)	312 (63)	139 (53)	0,3
I	32 (1,9)	11 (1,8)	4 (1,2)	11 (2,2)	6 (2,3)	
II	161 (9,5)	56 (9,2)	41 (12)	35 (7,1)	29 (11)	
III	336 (20)	121 (20)	67 (20)	93 (19)	55 (21)	
IV	165 (9,7)	57 (9,4)	33 (9,8)	42 (8,5)	33 (12,6)	

Los valores se presentan como cifras (%) o medianas (rango entre cuartiles)

EC: enfermedad coronaria; SCA: síndrome coronario agudo; IM: infarto de miocardio; NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York; ACV: accidente cerebrovascular

no recibían AAA con edades entre 65 y 75 años, hasta 87% en pacientes con AAA > 75 años. Las tasas no ajustadas de KM para la mortalidad por todas las causas varió entre 33% en los pacientes con AAA, cuyas edades iban entre 65 y 75 años, hasta 55% en los pacientes que recibían AAA > 75 años (figuras 1-4). Las tasas de mortalidad con el tiempo fueron más elevadas en pacientes mayores, en tanto que las tasas de rehospitalización fueron más elevadas en los pacientes que recibían AAA de cualquiera de los grupos etarios (material online complementario, tabla S1). En el seguimiento una minoría de los

eventos que requirieron hospitalización tuvieron diagnóstico primario de FA (52 eventos en pacientes que no recibían AAA, 45 en pacientes que sí recibían un AAA).

Variables clínicas ajustadas

En la figura 5 se presentan los resultados de los análisis de regresión de múltiples variables de Cox al año. Tras el ajuste, el uso de AAA desde el inicio no se asoció significativamente con un aumento de la mortalidad (HR ajustado 1,23, IC 95% 0,94-1,60) o

Tabla 3. Medicación para manejo del ritmo y la frecuencia por edad y uso de agente antiarrítmico

	Total	Edad 65-75		Edad >75	
		Sin AAA (n = 622)	AAA (n = 342)	Sin AAA (n = 507)	AAA (n = 267)
Inhibidor de la ECA	919 (53)	313 (50)	184 (54)	264 (52)	158 (59)
Betabloqueante	1.369 (79)	455 (73)	295 (86)	394 (78)	225 (84)
BCC (verapamil, diltiazem)	330 (19)	107 (17)	68 (20)	93 (18)	62 (23)
Digoxina	282 (16)	109 (18)	48 (14)	88 (17)	37 (14)
Agentes antiarrítmicos					342 (100)
Disopiramida	22 (1,3)			13 (3,8)	
Propafenona	22 (1,3)			14 (4,1)	
Flecainida	20 (1,2)			15 (4,4)	
Clase III	145 (8,3)			86 (25)	
Dofetilida	38 (2,2)			25 (7,3)	
Sotalol	109 (6,3)			63 (18)	
Amiodarona	368 (21)			202 (59)	
Dronedarona	3 (0,2)			2 (0,6)	

AAA: agente antiarrítmico; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; BCC: bloqueadores de los canales de calcio.

mortalidad cardiovascular (HR ajustado 1,27, IC 95% 0,90-1,80) en el año siguiente al cateterismo cardíaco. Por el contrario, el uso de AAA se acompañó de tasas significativamente aumentadas de cualquier rehospitalización (HR ajustado 1,20, IC 95% 1,03-1,39) y rehospitalización cardiovascular (HR ajustado 1,20, IC 95% 1,01-1,43). En los pacientes que se mantuvieron libres de eventos al año y que tuvieron un seguimiento adicional, el uso de AAA no pareció afectar los resultados adversos en el curso de los cuatro años ulteriores (material online complementario, tabla S2): mortalidad por todas las causas (HR ajustado 0,89, IC 95% 0,72-1,12), muerte cardiovascular (HR ajustado 0,94, IC 95% 0,69-1,27), cualquier rehospitalización (HR ajustado 1,11, IC 95% 0,89-1,38), y rehospitalización cardiovascular (HR ajustado 1,08, IC 95% 0,84- 1,39).

Discusión

Analizamos el uso de AAA y los resultados en más de 1.700 pacientes añosos con FA y EC concomitantes. Casi un tercio de los pacientes recibieron tratamiento con un AAA, en general amiodarona. Esta población presentó un riesgo elevado de resultados clínicos adversos, incluyendo muerte y rehospitalización, independientemente del uso de AAA. A los cinco años, la rehospitalización superó el 75% y la

mortalidad superó 33% en todos los grupos. Eran pocos los que se mantenían con AAA al año. Después de un ajuste de múltiples variables, la mortalidad no se asoció con el uso de AAA; sin embargo, los pacientes que recibían un AAA tenían un mayor riesgo de rehospitalización y rehospitalización por causa cardiovascular al año, comparado con los pacientes que no recibían un AAA. Este efecto no pareció persistir a los cinco años para los pacientes libres de eventos y seguidos más allá de un año.

Nuestra primera observación fue la importante mortalidad y morbilidad asociada al diagnóstico concomitante de FA y EC en personas ≥65 años de edad. A los cinco años, la gran mayoría había sido internada nuevamente, y casi la mitad había fallecido. Estos hallazgos exageran descripciones previas del registro REACH, en el que las tasas al año de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en pacientes con FA y EC fueron 4,4% y 3,4%, respectivamente⁽¹⁵⁾. Nuestro estudio ofrece datos de largo plazo, ampliados, mucho más allá de los 12 meses. Sin embargo, hay varias diferencias entre estas cohortes; es de destacar el estudio REACH, que registró pacientes ambulatorios estables en diferentes partes del mundo. En comparación, los análisis de ensayos clínicos aleatorizados en síndrome coronario agudo (SCA) han demostrado el efecto de marcado mal pronóstico de la FA en pacientes con

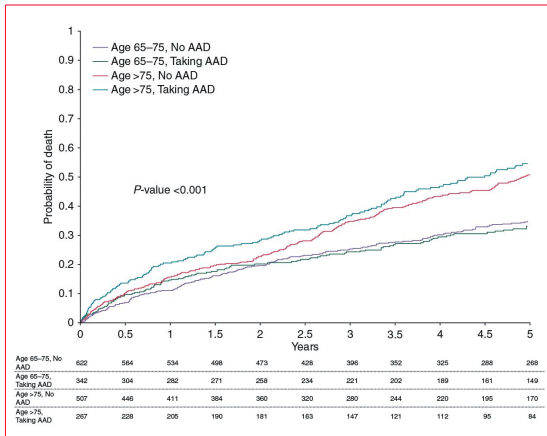


Figura 1. Tasa de eventos KM sin ajustes para la mortalidad por todas las causas. AAD: agente antiarrítmico.

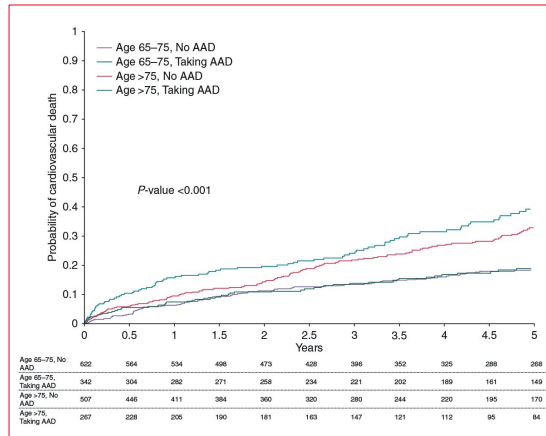


Figura 2. Tasa de eventos KM sin ajustes para la mortalidad por mortalidad cardiovascular. AAD: agente antiarrítmico.

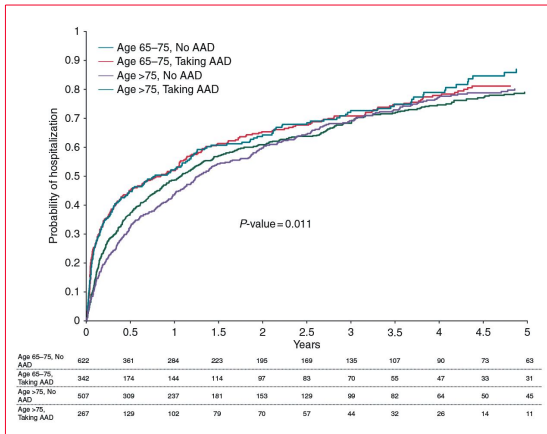


Figura 3. Tasa de eventos KM sin ajustes para la rehospitalización por todas las causas. AAD: agente antiarrítmico.

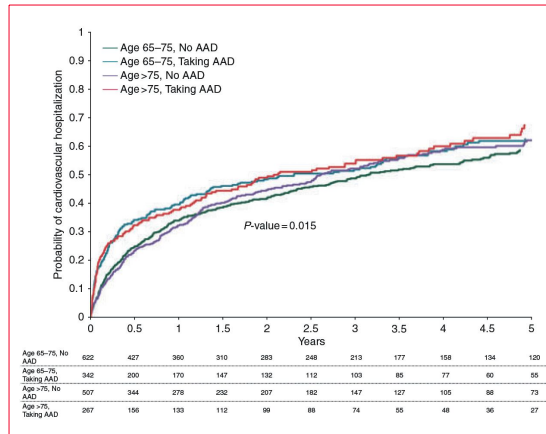


Figura 4. Tasa de eventos KM sin ajustes para la rehospitalización por causa cardiovascular. AAD: agente antiarrítmico.

patología aguda, y si se tienen en cuenta las diferencias de edad, nuestros resultados concuerdan con estas tasas⁽¹⁶⁾. Esto puede ser atribuible a la gran proporción de individuos con SCA en nuestra cohorte (40%), para los que se han demostrado resultados significativamente peores cuando se complican con FA⁽¹⁷⁾.

Hay varias distinciones muy importantes entre nuestros resultados y los del ensayo AFFIRM⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Las más importantes son (i) estos son resultados contemporáneos del tratamiento con AAA; (ii) en una cohorte de pacientes mucho más enfermos (por sus diagnósticos de EC e insuficiencia cardíaca), y (iii) son datos de la práctica clínica –no un ensayo clínico aleatorizado bien controlado; hemos demostrado tasas comparables de hospitalización cardiovascular a los cinco años–, desgraciadamente esto representa poca mejora diez años después. Asimismo, los AAA aumentaron el riesgo de hospitalización en ambas cohortes, y la más común sigue sien-

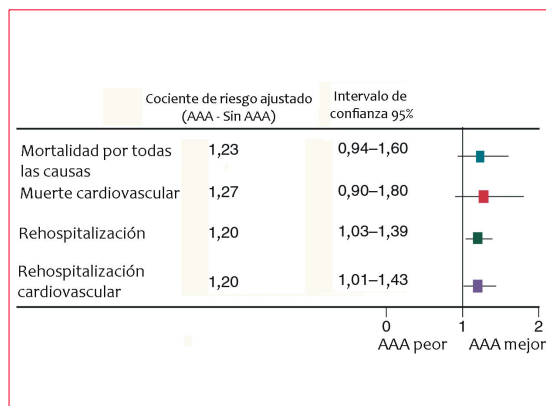


Figura 5. Gráfico de las tasas de eventos KM ajustados al año. AAA: agente antiarrítmico

do la amiodarona. La amiodarona sigue siendo el AAA usado más frecuentemente en pacientes añosos con FA⁽²¹⁾, y hay evidencia confiable que respalda su uso en pacientes de alto riesgo con FA^(12,22,23).

No obstante ello, los importantes efectos colaterales y la toxicidad de la amiodarona son bien conocidos; estos hallazgos subrayan no solo la imperiosa necesidad de contar con farmacoterapias más seguras y eficaces para el control del ritmo en la FA, sino del riesgo constante de usar tratamientos subóptimos en pacientes de alto riesgo.

Sin embargo, los investigadores del estudio AFFIRM citan una falta de terapia warfarínica como un factor que posiblemente contribuya al riesgo de mortalidad de la estrategia del ritmo observada en ese ensayo⁽¹⁸⁾. Eso es algo que no podemos confirmar y de hecho nuestros datos sugieren que puede ser más atribuible a los AAA, ya que en nuestra cohorte hubo más pacientes con AAA que recibieron tratamiento con warfarina. Asimismo, esta tendencia se ve magnificada en nuestros pacientes >75 años de edad (46% de los que estaban recibiendo un AAA recibió warfarina contra 25% que no estaba recibiendo warfarina), un grupo no bien estudiado en AFFIRM (media de edad: 70 años).

Es probable que el riesgo temprano aislado asociado con el uso de AAA sea debido a varios factores. No podemos descartar la selección de pacientes adversos para AAA, un factor que está medido de forma incompleta en nuestro ajuste de múltiples variables, lo que hace que este grupo tenga mayor rehospitalizaciones a corto plazo. Dada la edad en nuestra población, la competencia del riesgo de causas de morbilidad no relacionadas puede superar cualquier impacto adverso asociado con AAA a los cinco años, fecha para la cual todos estos pacientes tendrían >70 años de edad. Además, es posible que el uso de AAA en pacientes con SCA (aproximadamente 40% de nuestra cohorte) entrañe un riesgo agudo que se desvanece con el tiempo⁽⁹⁾.

Sin embargo, hubo también una marcada atrición del uso de AAA en esta cohorte. Es frecuente que los agentes antiarrítmicos sean mal tolerados y combinados con una eficacia marginal lleva a altas tasas de abandono. La persistencia del tratamiento ha sido un problema de larga data con los AAA⁽²⁴⁾, incluyendo la amiodarona^(25,26). En un metaanálisis se interrumpieron los AAA debido a efectos colaterales en 10,4%, debido a falla del tratamiento en 13,5%, y debido a falta de cumplimiento en 4,2%. El 0,5% de los pacientes murieron por una causa relacionada con el tratamiento⁽⁸⁾. En nuestros datos, las tasas de eventos adversos convergían luego de interrumpir los AAA en la mayoría de los pacientes, sugiriendo una posible relación exposición-respuesta.

Independientemente de las razones para interrumpir, sigue manteniéndose la necesidad de tratamientos más seguros y eficaces para la FA, particularmente para los pacientes de alto riesgo. La dro-

nedarona, de uso poco frecuente en nuestra cohorte, ha demostrado reducir la hospitalización en ciertas poblaciones de alto riesgo⁽²⁷⁾; sin embargo, en otros grupos con FA se plantearon inquietudes acerca de la seguridad de esta medicación⁽²⁸⁾. Y si bien los pacientes mayores pueden ser candidatos a recibir fármacos con más toxicidades a largo plazo (es decir, amiodarona), el uso de AAA en esta población está plagado de otros problemas, como la función renal dinámica, polifarmacia, amplia comorbilidad (incluyendo EC), y dificultades en la vigilancia de arritmias. Como el objetivo principal es frecuentemente el alivio de los síntomas, habría que instaurar tratamientos alternativos. Aun cuando es posible que surjan nuevos AAA con mejores perfiles de seguridad y eficacia, el uso de estrategias invasivas basadas en el uso de catéteres para el manejo de la FA sintomática es una opción posible. Los datos preliminares avalan la ablación de la FA por catéter en pacientes sintomáticos de edad avanzada⁽²⁹⁻³¹⁾, y se justifican más estudios sobre el manejo óptimo de esos pacientes.

Limitaciones

Estos datos provienen de una cohorte de observación de un único centro, y, por lo tanto, están sujetos a las limitaciones de tales métodos, incluyendo el sesgo de selección. A los pacientes con EC no obstructiva se les interrogó solo por hospitalizaciones dentro del Sistema Sanitario de Duke, mientras que a los pacientes con EC obstructiva se les preguntó por correo si habían vuelto a ser internados dentro o fuera de Duke. Solo están disponibles los códigos de diagnóstico para la causa de rehospitalización para aquellos eventos que tuvieron lugar dentro de Duke. Además, es probable que persistan factores residuales de confusión y sin medir, y es difícil establecer una relación temporal entre los AAA y los resultados. Estos dos factores limitan las conclusiones de una relación causal entre AAA y los resultados. El uso de AAA fue valorado en un único punto temporal, por lo que no podemos discernir un posible efecto dependiente del tiempo de dichos agentes sobre el resultado. Finalmente, la amplitud de los intervalos de confianza (IC) de los HR ajustados para mortalidad demuestra que tal vez nos falte potencia estadística como para poder definir el efecto de AAA con mayor precisión.

Conclusiones

En la práctica contemporánea los pacientes añosos con FA y EC tienen un alto riesgo de rehospitalización y muerte a largo plazo independientemente del tratamiento con AAA. El tratamiento con AAA se

asoció con un aumento del riesgo de rehospitalización al año. Estos datos destacan la necesidad de mejorar las terapias para el control de los síntomas en esta población.

Material complementario

Material online complementario está disponible en Europace online.

Conflicto de interés: B.A.S. recibió fondos de un subsidio de capacitación T-32 del NIH #5 T32 HL 7101-37. En relación con esta presentación, se dan las siguientes relaciones: B.A.S., S.H.B., L.K.S. y K.L.T. no declararon ningún conflicto de interés. Se puede encontrar información de declaraciones de conflictos de interés completa para J.P.P., R.D.S., E.D.P. y C.G. online en <https://www.dcri.org/about-us/conflict-ofinterest/>.

Financiación

Este análisis fue financiado por el Instituto de Investigación Clínica de Duke, no habiéndose utilizado ningún fondo externo para realizarlo.

Bibliografía

1. **Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Hennault LE, Selby JV et al.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
2. **Lloyd-Jones DM.** Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
3. **Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM et al.** The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *Jam Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
4. **Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR et al.** Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:15-25.
5. **Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC et al.** Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1891-9.
6. **Guglin M, Chen R, Curtis AB.** Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. *Heart Rhythm* 2010;7:596-601.
7. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
8. **Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A et al.** Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61.
9. **Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, Lee TH, Antman EM, Friedman PL et al.** Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 1997;127:281-4.
10. **Newby LK, La Pointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER et al.** Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203-12.
11. **Hess CN, Broderick S, Piccini JP, Alexander KP, Newby LK, Shaw LK et al.** Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and coronary artery disease in older patients. *Am Heart J* 2012;164:607-15.
12. **Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al.** 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-367.
13. **Rubin DB.** Inference and missing data. *Biometrika* 1976;63:581-92.
14. **Little RJA, Rubin DB.** Statistical analysis with missing data. New York: John Wiley & Sons; 2002.
15. **Goto S, Bhatt DL, Rother J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y et al.** Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156:855-63, 63 e2.
16. **Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH et al.** Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 2008;94:867-73.
17. **Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM.** Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global utilization of streptokinase and

- TPAfor occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:406–13.
18. **Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J et al.** Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1973–80.
 19. **Saksena S, Slee A, Waldo AL, Freemantle N, Reynolds M, Rosenberg Y et al.** Cardiovascular outcomes in the AFFIRM trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management): an assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1975–85.
 20. **Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB et al.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
 21. **Piccini JP, Mi X, Dewald TA, Go AS, Hernandez AF, Curtis LH.** Pharmacotherapy in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:1403–8.
 22. **Zimetbaum P.** Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356:935–41.
 23. **Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL et al.** Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–72.
 24. **Squire A, Goldman ME, Kupersmith J, Stern EH, Fuster V, Schweitzer P.** Long-term antiarrhythmic therapy. Problem of low drug levels and patient noncompliance. *Am J Med* 1984;77:1035–8.
 25. **Guerin A, Lin J, Jhaveri M, Wu EQ, Yu AP, Cloutier M et al.** Outcomes in atrial fibrillation patients on combined warfarin & antiarrhythmic therapy. *Int J Cardiol* 2013; 167:564–9.
 26. **Kim MH, Smith PJ, Jhaveri M, Lin J, Klingman D.** One-year treatment persistence and potential adverse events among patients with atrial fibrillation treated with amiodarone or sotalol: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther* 2011;33: 1668–81 e1.
 27. **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.
 28. **Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J et al.** Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–76.
 29. **Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R et al.** Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19: 621–6.
 30. **Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS et al.** Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:146–52.
 31. **Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, Hammill BG, Fontes JD, Daubert JP et al.** Outcomes of medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:2200–7.