

## COMENTARIO EDITORIAL

Manlio F.  
Márquez Murillo

# Fibrilación auricular asintomática. Su historia natural y algunos apuntes históricos

Manlio F. Márquez Murillo

## EL ESTUDIO LOOP

El estudio con el acrónimo "LOOP" se refiere a un ensayo controlado aleatorizado e iniciado por el investigador que espera reunir 6,000 participantes asignados al azar en una proporción 3:1 a un grupo control o a recibir un dispositivo de monitoreo implantable, "implantable loop recorder" en inglés, de ahí el acrónimo. Los participantes son daneses con 70 años o más y con al menos una de las siguientes condiciones: hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o antecedente de infarto cerebral (que aquí se abreviará como EVC, enfermedad vascular cerebral o *stroke* en lengua inglesa). Los criterios de exclusión incluyen el antecedente de FA documentada y recibir anticoagulación oral (ACO). El objetivo primario es el tiempo hasta el EVC o la embolia sistémica, mientras que los objetivos secundarios incluyen el tiempo hasta el diagnóstico de FA y la muerte. Como su título completo lo establece -Fibrilación auricular detectada mediante monitor de asa implantable para la prevención de EVC en individuos de alto riesgo- la idea básica detrás de este estudio es, nuevamente, definir si identificar FA mediante estos dispositivos puede servir para prevenir un EVC mediante ACO debido a que al detectar FA se iniciará ACO.

En este primer análisis del estudio LOOP, Diederichsen et al (1) incluyeron 590 individuos cuyo monitoreo duró un poco más de 3 años (mediana de 40 meses). Partieron primero de conocer en este grupo, que no tenía historia de FA, la incidencia de FA de  $\geq 6$  minutos de duración. Así, encontraron que 35% de los sujetos ( $n=205$ ), sin historia previa de FA, había desarrollado este desenlace. Este dato es lo esperado debido a que estudios previos señalan esta incidencia alrededor del 30% en población similar. De esos 205 con FA, solo en 10% se correlacionó con síntomas por lo que se estableció que un 90%, 185 individuos, tenían FA "subclínica" o asinto-

mática. Por otro lado, de esos 205, en 118 (92%) se inició ACO, ya sabremos los resultados de esto en algún otro documento de los investigadores. ¿Cuál fue la evolución de los 185 con FA "subclínica"? Los autores informan que 33 pacientes llegaron a desarrollar una FA de 24 horas o más de duración, eso constituye el 16% de los individuos con FA subclínica. Un total de 113 individuos (55.1%) presentaron recurrencia de la FA al principio pero después los episodios tendieron a disminuir (de manera más técnica, los autores dividieron el período después de la detección del primer episodio de FA en dos mitades y dijeron "los episodios de FA fueron menores en la segunda mitad que en la primera mitad"). Del total con FA, 46 sujetos (22.4%) no tuvieron FA en, por lo menos, 6 meses antes del final del monitoreo lo que sugiere que la FA "desapareció" o lo que los autores denominaron "remisión completa y espontánea".

## LA FA COMO ENFERMEDAD PROGRESIVA

Desde el trabajo clínico pionero de Sir James Mackenzie de finales del siglo XIX y principios del XX, y que fue condensado en su tratado de 1908 "Enfermedades del Corazón" quedó claro que la FA es una enfermedad progresiva. Él lo describió así: "en muchos casos, estos ataques de corta duración son capaces de recurrir con frecuencia cada vez mayor hasta que [la arritmia] se vuelve permanente"(2). De ahí la tradicional clasificación de la FA en paroxística y permanente ("crónica") que tanto tiempo duró (3). Bueno, pues además de establecer esto, Mackenzie también describió el primer caso de FA asintomática "en un hombre bajo mi cuidado en el hospital Mount Vernon cuyo corazón podía ser detectado con latidos irregulares muchas veces al día, estos episodios duraban desde media hora hasta dos horas. Esta irregularidad era debida a FA, como lo demuestran los registros del polígrafo y del ECG. Él mismo paciente no era consciente del

ritmo alterado". Paulatinamente esta constatación se fue haciendo mucho más evidente, sobre todo con el avance y amplia difusión del monitoreo electrocardiográfico ambulatorio y después con los registros de electrogramas intracardíacos de los marcapasos, que era relativamente común documentar episodios de FA sin que el paciente se diera cuenta. Desde un principio a esto se le denominó FA "asintomática" y no fue sino hasta fecha muy reciente -en relación a la larga historia de esta arritmia- cuando Healey y cols la denominaron FA "subclínica" (apenas en el año 2012). Este detalle es importante por si alguien hace una búsqueda en PubMed/MEDLINE ya que encontrará muchas menos referencias bajo las palabras clave "sub-clinical atrial fibrillation" que con "asymptomatic atrial fibrillation".

### FA SUBCLÍNICA, ASINTOMÁTICA O SILENTE Y RIESGO DE EMBOLIA CEREBRAL

Desde hace mucho hay una gran interrogante: si tener una FA sintomática y bien documentada se asocia con riesgo de embolia cerebral ¿sería posible también que el tener FA asintomática/subclínica/silente se asocie con riesgo embólico? Múltiples estudios se han enfocado a intentar demostrar esta hipótesis con mayor o menor suerte y sin que esté del todo bien definido este asunto todavía y motivo por el cual aún no se lleva a cabo en este subtipo de FA la práctica ahora común en la FA sintomática de anticoagular a los que la padecen. Es importante comprender de donde viene el valor de corte de los 5 a 6 minutos que se usan para evaluar el riesgo embólico en los pacientes con FA asintomática. Como se señaló, los marcapasos tienen la capacidad de diagnosticar episodios de frecuencia auricular rápida ("atrial high rate episodes" o AHRE) que como el software no puede distinguir entre taquicardia auricular o fibrilación auricular también se denominan "episodios de TA/FA". Sin embargo, debido a que en muchos casos estos supuestos episodios arrítmicos no son realidad ni TA ni FA (falsos positivos), en 2011 Pollak y cols. estudiaron los electrogramas de episodios de frecuencia auricular rápida de 56 pacientes (sí, 56 pacientes) y observaron que 88% de los episodios de duración mayor de 5 minutos sí correspondían con fibrilación o flutter auricular (4). Mientras más larga la duración de estos episodios mayor la probabilidad de que realmente se trate de una verdadera arritmia auricular por lo que otros investigadores utilizan mejor el criterio de 6 minutos, como en el presente estudio. Sin embargo, conviene precisar que los marcapasos estudiados en 2001 tenían tecnologías que ahora son muy antiguas, de hecho una de las marcas que se estudiaron, Guidant, ya ni siquiera existe. Regresando al tema, en el 2016 Vázquez publicó una revisión donde se incluyen los resultados de los principales estudios que señalan el riesgo de presentar un EVC

cuando se detecta al menos un episodio de TA/FA o AHRE en un dispositivo (5). En el estudio MOST (Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MObility Selection Trial), el tener al menos un episodio de "AHRE" de 5 minutos se asoció con un HR de 2.79 veces riesgo de desarrollar un punto final combinado de EVC no fatal o muerte (6). En 2012 los investigadores del estudio ASSERT (ASymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial) informaron los resultados del riesgo de infarto cerebral por FA asintomática, encontraron un HR de 2.49 veces mayor riesgo del punto combinado final de infarto cerebral isquémico o embolia sistémica cuando se detectaron episodios de "AHRE" de al menos 6 minutos (7). Dos años después, en 2014, señalaron que, aunque esa información es válida, no encontraron una relación temporal directa entre la presencia de los episodios de AHRE y la ocurrencia del infarto cerebral (sólo uno de 51 pacientes presentaron FA subclínica el mismo día del infarto cerebral) (8). Esta información causó gran revuelo entre la comunidad científica y apoya la noción de que existe una miocardiopatía auricular, que la FA es un marcador de una enfermedad auricular y no la causa directa del infarto cerebral (9). Este concepto no es nuevo tampoco, volviendo a Mackenzie, en la 3ª edición (1914) de su libro de cardiología él escribió: "Pronóstico: debemos tener en mente que la FA es en realidad un síntoma de algún cambio miocárdico, y que, para ser lógicos, debemos siempre considerarla desde el punto de vista de una afección miocárdica. Somos en el presente tan ignorantes de la enfermedad miocárdica, que nos vemos forzados a poner por delante un síntoma como si éste fuese en realidad una enfermedad." Bueno, pues el tiempo pasa y el conocimiento avanza, dejamos de ser ignorantes en algunos aspectos y nuevos conceptos nos son presentados: en este mismo número de JACC en Español Felipe Bisbal y cols. han presentado a la comunidad científica su concepto de "Insuficiencia Auricular" como una nueva entidad clínica que puede dar coherencia a todas muchas de las aparentes discrepancias en el conocimiento de la FA (10).

### ¿PROGRESA LA FA SUBCLÍNICA IGUAL A LO QUE ESTABLECIÓ MACKENZIE PARA LA FA SINTOMÁTICA?

El estudio LOOP también va enfocado hacia el objetivo de demostrar que la ACO puede ser de utilidad para prevenir infarto cerebral en FA subclínica, esperemos nos aporte información importante. Por lo pronto, Diederichsen y cols. presentan un primer análisis epidemiológico que aporta muchos datos relevantes que concuerdan con lo que muchos hemos constatado en clínica aunque desconocíamos las cifras. Por ejemplo, no todos los casos en los que se documenta una FA evolucionan hacia una FA

permanente. En este estudio los autores consideran que hubo una remisión de la FA en 22% de los pacientes, aunque este dato se debe tomar con reserva porque haría falta un seguimiento muchísimo más largo para realmente hablar de remisión completa. A este 22% se le suma un 55% en los cuales la FA “disminuyó”, es decir que hubo una reducción de los episodios de FA durante el seguimiento (más episodios al inicio, menos hacia el final). Este gran porcentaje, 77%, traduce lo comentado anteriormente de que tener FA subclínica no es equivalente a una “sentencia de muerte” de que siempre desarrollarás FA manifiesta y constituye una observación muy relevante que se debe tomar en cuenta en la toma de decisión de anticoagular a un paciente por FA subclínica, sobre todo sin historia de EVC. Por otro lado, los autores observaron que sólo en un 22% de pacientes la FA subclínica progresó hacia formas sostenidas de FA: en un 16% de los sujetos se llegó a desarrollar FA de 24 horas o más de duración y en un 6.3% incluso mayor de 7 días. Es probablemente en estos dos últimos grupos donde la ACO podría tener un papel en la prevención de EVC en sujetos sin historia de EVC. ¿Cuáles fueron los factores de riesgo para desarrollar FA de “larga duración”? Los autores analizan este punto en forma indirecta y de varias maneras. Para ello decidieron estudiar lo que se conoce como la “carga de FA”, es decir, la cantidad de episodios de FA en relación al tiempo de monitoreo. Encontraron que la pro-

gresión o el incremento de la carga de FA en el seguimiento se asoció con factores de riesgo ya conocidos (hipertensión, EVC previo e insuficiencia cardiaca), y solo en algunos análisis encontraron una relación significativa con biomarcadores como el pro-BNP (que al final del día traduce también insuficiencia cardíaca).

### ¿CON QUÉ OTROS FACTORES SE PUEDE RELACIONAR LA PROGRESIÓN DE LA FA?

Por todo lo antes analizado en el trabajo de Diederichsen y cols. resulta muy interesante, aunque nos hubiese gustado conocer como estaban muchos otros aspectos o factores involucrados en la fisiopatología de la FA, incluyendo factores genéticos (11), anatómicos, electrofisiológicos y más recientemente biomarcadores como los microRNAs (12) Desde el punto de vista de la electrofisiología auricular hubiese sido sumamente interesante conocer los electrocardiogramas, específicamente cuál era la duración y la morfología de la onda P. Esto debido al concepto actual es que la FA es en realidad una miocardiopatía auricular y como tal puede tener una traducción electrofisiológica que a su vez se puede manifestar en el ECG de superficie y que se conoce como síndrome de Bayés (13,14). Seguramente todo esto ya lo deben de estar pensando en analizar Diederichsen y colegas y en un futuro cercano podamos leer sus estudios al respecto.

### BIBLIOGRAFÍA

- Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, et al. Natural History of Subclinical Atrial Fibrillation Detected by Implanted Loop Recorders. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2771-2781. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.050
- Mackenzie J. Auricular fibrillation. In: Willius FA, Keys TE, eds. *Classics of Cardiology*. New York: Dover Publications, Inc.; 1961:769-793.
- Cárdenas M. *La Clínica de Las Arritmias*. 2a ed. Mexico City: La Prensa Médica Mexicana, S. A.; 1987.
- Pollak WM, Simmons JD, Interian A, et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(4):424-429. doi:10.1046/j.1460-9592.2001.00424.x
- Nosiglia HV. Accidente cerebrovascular criptogénico, fibrilación auricular subclínica y anticoagulación. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2016;31(1):28-35.
- Glotzer T V., Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: Report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003;107(12):1614-1619. doi:10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366(2):120-129. doi:10.1056/NEJ-Moa1105575
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014;129(21):2094-2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825
- Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, and Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2239-2251. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.557
- Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):222-232. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.013
- Medeiros-Domingo A. Genética. In: Marquez MF, ed. *Fibrilación Auricular*. 1st ed. Mexico City: PyDesa; 2013:27-33.
- Sánchez-Muñoz F, Márquez-Murillo M, del Rivero-Morfín P, Orenes-Piñero E, Marín F. Moléculas pequeñas no codificadas de ácido ribonucleico (microRNA). In: Marquez MF, ed. *Fibrilación Auricular*. 2nd ed. Mexico City: PyDesa; 2018:25-32.
- Conde D, Baranchuk A. Bloqueo interauricular como sustrato anatómicoelétrico de arritmias supraventriculares: síndrome de Bayés. *Arch Cardiol Mex.* 2014;84(1):32-40. doi:10.1016/j.acmx.2013.10.004
- Bayés-de-Luna A, Martínez-Sellés M, Elosua R. Relation of Advanced Interatrial Block to Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Am J Cardiol.* 2020.