

La fibrosis auricular es un predictor de ictus en pacientes con fibrilación auricular

Helena Martínez-Sellés^a, María Jesús Valero^b, Manuel Martínez-Sellés^{a,b,c}

“Al cabo de tantos años como ha que duermo en el silencio del olvido, salgo ahora”

Miguel de Cervantes,

El ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha

La alta prevalencia de fibrosis auricular en estudios autópsicos de pacientes con miocardiopatía dilatada se objetivó ya en 1995 (1). En 2002, por primera vez se mostró que la fibrosis auricular detectada en biopsias intraoperatorias era un sustrato fisiopatológico para la fibrilación auricular (2). No solo eso, sino que los resultados de ese estudio respaldaron la relación de la duración de la onda P con la fibrosis auricular y mostraron que la anchura de la onda P era predictor de fibrilación auricular. Sin embargo, la ausencia de técnicas diagnósticas no invasivas que permitieran estudiar, de forma fiable, la fibrosis auricular, hizo que esta cayera en el olvido. En el año 2009 el grupo de Marrouche mostró la posibilidad de detectar y cuantificar fibrosis auricular midiendo con resonancia el realce tardío de gadolinio (3). El estudio de la fibrosis auricular mediante resonancia magnética es dificultoso y no está estandarizado, lo que conlleva que muchas de las publicaciones sobre este tema provengan de ese mismo grupo. Pese a ello, ya se ha demostrado que la fibrosis de la aurícula izquierda es predictor del éxito de ablación de la fibrilación auricular y se ha asociado con antecedentes de ictus, hipertensión e insuficiencia cardíaca (4,5).

En este contexto el nuevo trabajo del grupo de Marrouche (6) es particularmente significativo. Los autores, en un estudio de cohortes retrospectivo de 1228 pacientes con fibrilación auricular, que presentaron 62 ictus/accidentes isquémicos transitorios durante el seguimiento, mostraron que los pacientes con grado de Utah IV de fibrosis auricular izquierda tenían un riesgo de ictus cuatro veces superior a aquellos de grado I (*hazard ratio*: 3,9; intervalo de confianza del 95%: 1,7 a 9,0). Este trabajo muestra que, en lo que se refiere al riesgo de ictus, no todas las fibrilaciones auriculares o, mejor, no todas las

aurículas izquierdas de los pacientes que tienen fibrilación auricular, son iguales. Además, el estudio encontró una clara asociación del índice CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, sexo) con el grado de fibrosis auricular, aunque el incremento del riesgo de padecer un ictus asociado a la fibrosis auricular izquierda era independiente de esta asociación.

Los autores cuestionan la relación causal fibrilación auricular-ictus, apoyándose en estudios con dispositivos de monitorización cardíaca continuada (registros de implante subcutáneo, marcapasos y desfibriladores) en los que no se ha visto una relación temporal entre los episodios de fibrilación auricular paroxística y los accidentes cerebrovasculares (7-12). A esto se une el hecho de que el riesgo de ictus persista incluso en los pacientes en los que, con una estrategia de control de ritmo, se consigue mantener en ritmo sinusal (13). Este es el motivo por el que se sigue recomendando mantener a estos pacientes con un tratamiento anticoagulante. Además, y esto creemos que es particularmente importante, al demostrar que la fibrosis auricular es un predictor de ictus en pacientes con fibrilación auricular, King *et al* abren la puerta a que también lo sea en algunos pacientes sin fibrilación auricular documentada. Esto es muy significativo en un momento en el que contamos con anticoagulantes de acción directa que son más eficaces y seguros que los antagonistas de la vitamina K. Detectar a grupos de pacientes sin fibrilación auricular documentada que se puedan beneficiar de anticoagulación oral no va a ser una tarea sencilla, pero es probable que vayamos a ver muchos estudios con este enfoque en los próximos años. Ya hay varios ensayos clínicos en marcha en pacientes con dispositivos que detectan episodios cortos de taquicardias supraventriculares o fibrilación auricular. Otros posibles candidatos son: i) pacientes con bloqueo interauricular ii) pacientes con extrasistolia auricular frecuente, iii) pacientes con índice CHA₂DS₂-VASc elevado.

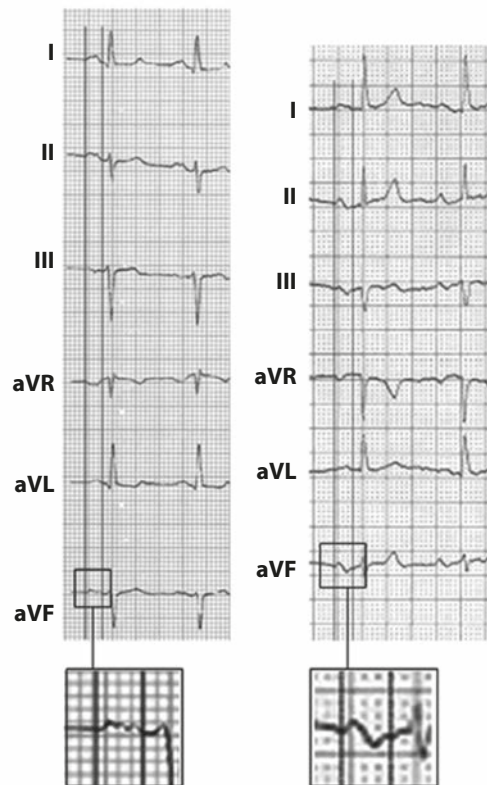
En lo que respecta al bloqueo interauricular, se divide en parcial y avanzado. Hablamos de un bloqueo interauricular parcial en presencia de una onda P positiva en cara inferior con una duración ≥ 120 ms. El bloqueo lo consideramos avanzado si, la morfología de la onda p es bifásica (\pm) en II, III y aVF (figura 1). Un metanálisis reciente ha confirmado la relación del bloqueo interauricular con el desarrollo de fibrilación auricular y con la aparición de ictus, que parece ser más marcada en aquellos con bloqueo interauricular avanzado (14). Algunos estudios sugieren, además, una asociación con el deterioro cognitivo (15). La relación del bloqueo interauricular, sobre todo del avanzado, con la fibrilación auricular es tan intensa que se denomina síndrome de Bayés (16-18). Además, algunos datos apuntan a la posibilidad de que la presencia de bloqueo interauricular sea un marcador subrogado de la fibrosis auricular (19) e incluso de fragilidad (20).

En lo que atañe a la presencia de arritmias auriculares ambientales se ha mostrado que se asocian también con un mayor riesgo de ictus (21). Es cierto que la extrasistolia auricular es un predictor de fibrilación auricular (22) pero este mayor riesgo es independiente del desarrollo de fibrilación auricular. La actividad ectópica supraventricular excesiva (definida como la presencia de ≥ 30 ex-

trasístoles auriculares/hora diarias o cualquier registro de ≥ 20 extrasístoles auriculares) se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico más allá de la presencia de fibrilación auricular (23). De hecho, el accidente cerebrovascular es más a menudo la primera presentación clínica, en lugar de la fibrilación auricular, en estos sujetos. Incluso las contracciones auriculares prematuras detectadas en el electrocardiograma rutinario se asocian con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (24,25).

Por último, en pacientes con índice CHA_2DS_2-VASc elevado, se ha sugerido que las complicaciones tromboembólicas son también independientes de la presencia de fibrilación auricular (26,27). Tischer *et al* (26) vieron que hasta un índice CHA_2DS_2-VASc de 6 la intensidad de la asociación con el ictus dependía de la presencia de fibrilación auricular. Sin embargo, para índices superiores a 6, la prevalencia de ictus fue independiente de la presencia de fibrilación auricular. Otros autores han sugerido que el riesgo de accidente cerebrovascular es particularmente alto en pacientes con índice CHA_2DS_2-VASc elevado en presencia de síntomas compatibles con arritmias (27), infarto de miocardio previo (28), o insuficiencia cardíaca (29), incluso en ausencia de arritmias documentadas.

FIGURA 1 Bloqueo interauricular parcial (izquierda) y avanzado (derecha). La onda P tiene una duración ≥ 120 ms en ambos casos pero es positiva en cara inferior en el parcial y bifásica (\pm) en el avanzado.



Como comentan Nazarian y Zghaib (4) en la conclusión del excelente editorial que dedican al artículo de King (6) estos nuevos datos sugieren también la necesidad de realizar nuevas investigaciones en población general, para evaluar la proporción de trombogenicidad y de riesgo de ictus que se debe a la disfunción auricular, tanto en pacientes con fibrilación auricular como en aquellos que no la tienen. Necesitamos estudios que permitan aclarar si la relación fibrosis auricular-ictus depende de la contracción de la orejuela izquierda y/o de otros factores trombogénicos. Todo ello permitirá una estratificación del riesgo trombótico más precisa que la que realizamos actualmente.

En este sentido, parece lógico que combinar los tres factores de riesgo de fibrilación auricular e ictus anteriormente mencionados, bloqueo interauricular, extrasistolia auricular frecuente e índice CHA_2DS_2-VASc elevado podría identificar un subgrupo de pacientes con un alto riesgo de accidentes cerebrovasculares. El registro Bloqueo Auricular Y Eventos en Seguimiento (BAYES) (30) actualmente en marcha intenta confirmar esta posibilidad. En este perfil los fármacos anticoagulantes ora-

les de acción directa probablemente podrían usarse para prevenir el accidente cerebrovascular embólico (y el deterioro cognitivo) (31-33). En nuestra opinión, al cabo de tantos años de silencio y olvido, la importancia de la fibrosis auricular en el pronóstico es ya indudable y abre la puerta para realizar, por primera vez, un ensayo clínico que compare la anticoagulación con placebo, para tratar de cambiar el paradigma actual que exige documentar fibrilación auricular antes de pautar anticoagulación a estos pacientes (35).

En conclusión, debemos ser pacientes y seguir basando las decisiones de anticoagular en la documentación de la fibrilación auricular y en la escala CHA_2DS_2-VASc pero es probable que, en poco tiempo, veamos cambios que nos permitan una mejor evaluación del riesgo de ictus y amplíen la indicación de anticoagulación.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Manuel Martínez-Sellés, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, España. Correo electrónico: mmselles@secardiologia.es.

BIBLIOGRAFÍA

- Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1162-9.
- Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, Röcken C. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res.* 2002; 54:390-6.
- Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009;119:1758-67
- Nazarian S, Zghaib T. Is atrial fibrillation a necessary component of the thrombogenic atrium? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1322-1324.
- Azadani PN, King JB, Kheirkhahan M, Chang L, Marrouche NF, Wilson BD. Left atrial fibrosis is associated with new-onset heart failure in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017;248:161-165.
- King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1311-1321.
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al., ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-9.
- Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al., IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015;36:1660-8.
- Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al., ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
- Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;36:281-7a.
- Hohnloser SH, Capucci A, Fain E, et al. ASSERT Investigators and Committees. Asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing Trial (ASSERT). *Am Heart J* 2006;152:442-7.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al., Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
- Tse G, Wong CW, Gong M, et al; International Health Informatics Study (IHIS) Network. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 3. pii: S0167-5273(17)35239-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.176. [Epub ahead of print]
- Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, et al; Investigators of the Cardiac and Clinical Characterization of Centenarians (4C registry. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm.* 2016;13:645-51.
- Conde D, Baranchuk A. Bloqueo interauricular como sustrato anatómico-eléctrico de arritmias supraventriculares: síndrome de Bayés. *Arch Cardiol Mex.* 2014;84:32-40
- Bacharova L, Wagner GS. The time for naming the Interatrial Block Syndrome: Bayes Syndrome. *J Electrocardiol.* 2015;48:133-4
- Baranchuk A, Torner P, Bayés de Luna A. Bayés' syndrome. What is it? *Circulation* 2017 (In press)
- Benito EM, De Luna AB, Baranchuk A, Mont L. Extensive atrial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance associated with advanced interatrial block electrocardiogram pattern. *Europace.* 2017 Mar 1;19(3):377.
- Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, et al. Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2017 Sep 1. pii: S0022-0736(17)30267-4. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.026. [Epub ahead of print]
- Engström G, Hedbled B, Juul-Möller S, et al. Cardiac arrhythmias and stroke. Increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 2000; 31: 2925-2929.
- Kumarathurai P, Mouridsen MR, Mattsson N, et al. Atrial ectopy and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictors of atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace.* 2017; 19:364-370.

- 23.** Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll* 2015; 66:232-241.
- 24.** O'Neal WT, Kamel H, Kleindorfer D, et al. Premature Atrial Contractions on the Screening Electrocardiogram and Risk of Ischemic Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study. *Neuroepidemiology*. 2016;47:53-8.
- 25.** Ofoma U, He F, Shaffer ML, Naccarelli GV, Liao D. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012; 1:e002519.
- 26.** Tischer Ts, Schneider R, Lauschke J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients with high CHADS₂- and CHA₂DS₂-VASc-scores: anticoagulate or monitor high-risk patients? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1651-7.
- 27.** Zuo ML, Liu S, Chan KH, et al. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:47-54.
- 28.** Lau KK, Chan PH, Yiu KH, et al. Roles of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in post-myocardial infarction patients: Risk of new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *Cardiol J*. 2014;21:474-83.
- 29.** Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314:1030-8.
- 30.** Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, de Luna AB. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol*. 2017;40:196-199.
- 31.** Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M, Bayés-Genís A, Elosua R, Baranchuk A. Surface ECG interatrial block-guided treatment for stroke prevention: rationale for an attractive hypothesis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:211.
- 32.** Bayés de Luna A, Baranchuk A, Martínez-Sellés M, Platonov PG. Anticoagulation in patients at high risk of stroke without documented atrial fibrillation. Time for a paradigm shift? *Ann Noninv Electrocardiol* 2017 Jan;22(1). doi: 10.1111/anec.12417.
- 33.** Martínez-Sellés M, Fernández Lozano I, Baranchuk A, Bayés-Genís A, Bayés de Luna A. Should we anticoagulate patients at high risk of atrial fibrillation? *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:374-6.
- 34.** Chhabra L, Gowdar S. Interatrial block to guide the thromboembolic prevention strategy: should it be the next step? *Am J Cardiol*. 2017;120:e7.
- 35.** Martínez-Sellés M, García-Izquierdo Jaén E, Fernández Lozano I. Anticoagulation in elderly patients at high risk of atrial fibrillation without documented arrhythmias. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:166-168.