

# Asociaciones entre la fibrilación auricular y la regurgitación mitral con los subtipos de insuficiencia cardíaca en la cohorte ARIC

Raúl J. Bevacqua<sup>1</sup>, Sergio V. Perrone<sup>2</sup>

## Resumen

**Antecedentes:** La fibrilación auricular (FA) y la regurgitación mitral (RM) coexisten con frecuencia en la insuficiencia cardíaca (IC); sin embargo, su distribución conjunta y sus implicaciones clínicas pueden diferir según los subtipos de IC. Examinamos cómo la gravedad de la RM se relaciona con la prevalencia de FA y si la FA se asocia con la mortalidad a 1 año entre pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), estratificando por gravedad de RM y fenotipo de IC. **Métodos y resultados:** El estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) vigiló las hospitalizaciones por ICAD entre residentes comunitarios de  $\geq 55$  años en cuatro comunidades de Estados Unidos. Las hospitalizaciones se clasificaron según la gravedad de la RM (ninguna/leve vs. moderada/severa) y el subtipo de IC (IC con fracción de eyección reducida [IC-FER] vs. IC con fracción de eyección preservada [IC-FEP]). Se empleó regresión logística multivariable para estimar la asociación entre la gravedad de la RM y la FA, ajustando por edad, raza, sexo, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hemodiálisis, accidente cerebrovascular previo y anemia. Se utilizó regresión de Cox para evaluar la asociación de la FA con la mortalidad a 1 año dentro de IC-FER e IC-FEP, estratificando por gravedad de RM y ajustando por las mismas covariables más el año de hospitalización. Entre 2005 y 2014, se identificaron 3,878 hospitalizaciones por ICAD (17,931 ponderadas). Una mayor gravedad de RM se asoció con mayores probabilidades de FA en ambos subtipos de IC, con una asociación más fuerte en IC-FEP (OR 1.38; IC del 95%: 1.31–1.45) que en IC-FER (OR 1.19; IC del 95%: 1.13–1.25; interacción por subtipo de IC  $P < .01$ ). La FA se asoció con mayor mortalidad a 1 año en IC-FEP (HR 1.32; IC del 95%: 1.07–1.62), pero no en IC-FER (HR 0.98; IC del 95%: 0.81–1.19; interacción por subtipo de FE  $P = .03$ ). **Conclusiones:** En las hospitalizaciones por ICAD del ARIC, la prevalencia de FA aumentó con la gravedad de la RM, particularmente en IC-FEP. La FA se vinculó con mayor mortalidad a 1 año en IC-FEP—especialmente en presencia de RM moderada/severa—pero no en IC-FER.

*Insuf Card* 2023;18 (1): 23–30.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular - Regurgitación mitral - Insuficiencia cardíaca - Mortalidad a 1 año - Prevalencia - Cohorte comunitaria - Odds ratio (OR) - Hazard ratio (HR)

<sup>1</sup>Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos “Dr. J. M. Ramos Mejía”. GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

<sup>2</sup>Médico cardiólogo. Instituto FLENI. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Raúl J. Bevacqua  
E-mail: raulbev@hotmail.com

Recibido: 19/10/2022

Aceptado: 10/02/2023

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias comórbidas más frecuentes en la insuficiencia cardíaca (IC) y se asocia de forma consistente con síntomas más graves, más hospitalizaciones y mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Más allá de acompañar a la enfermedad cardíaca avan-

zada, la FA se reconoce como un marcador independiente de vulnerabilidad en la IC, al reflejar y potencialmente acelerar el remodelado auricular y ventricular. En paralelo, la FA se ha convertido en un objetivo terapéutico explícito, respaldado por evidencia que sugiere mejores desenlaces cuando se mantiene el ritmo sinusal en comparación con la

FA persistente.<sup>1,2,3</sup> Esto plantea una pregunta clave: ¿cuándo la FA es un impulsor modificable del riesgo y cuándo es un marcador de gravedad subyacente?

La regurgitación mitral (RM) está estrechamente vinculada a la FA en la IC y ofrece un mecanismo plausible para explicar variaciones en su carga e impacto clínico. La RM favorece FA porque el flujo regurgitante crónico produce sobrecarga de volumen de la aurícula izquierda (AI), dilatación progresiva y remodelado estructural/electrofisiológico que disminuye el umbral para arritmias auriculares.<sup>4,5,6,7,8,9</sup> Sin embargo, la relación es bidireccional: la FA también puede promover dilatación y disfunción auricular, contribuir a la dilatación del anillo mitral y empeorar la coaptación valvular, precipitando o agravando la RM funcional.<sup>10</sup> Así, FA y RM pueden reforzarse mutuamente dentro del sustrato hemodinámico y estructural de la IC.

Dado que la IC es heterogénea, las vías que conectan FA y RM pueden diferir según el fenotipo. En la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER), el remodelado ventricular y la dilatación pueden impulsar RM funcional por anclaje valvular y distorsión del anillo; en la IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP), la miopatía auricular, las presiones de llenado elevadas y el remodelado de la AI suelen ser más prominentes, y la RM puede vincularse más a cambios auriculares/anulares. Esto sugiere que la prevalencia y el significado clínico de la FA pueden variar según la gravedad de la RM y el fenotipo de IC.

Aunque la FA se ha relacionado con peores desenlaces en la IC, no está claro si la gravedad de la RM modifica esta asociación y si difiere entre subtipos. Esto es relevante porque FA y RM son potencialmente accionables (control del ritmo, optimización de terapias de IC e intervenciones valvulares), y la incertidumbre es especialmente crítica en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), donde ambas son frecuentes y se asocian con mayor mortalidad.<sup>11,12</sup>

Para abordar estas lagunas, el ARIC HF Community Surveillance Study ofrece un marco poblacional con hospitalizaciones adjudicadas, ecocardiografía y seguimiento longitudinal.<sup>13</sup> En este análisis evaluamos si la gravedad de la RM se asocia con mayor prevalencia de FA en ICAD y si esta relación difiere entre IC-FEP e IC-FER; además, examinamos si la FA se asocia con la mortalidad a 1 año tras ICAD dentro de ambos fenotipos, estratificando por gravedad de RM, con el objetivo de refinar la estratificación del riesgo y clarificar la significación clínica de la FA en

función de RM y fenotipo de IC. ‘

## Métodos

### Diseño del estudio y población

Entre 2005 y 2014, el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) Heart Failure (HF) Community Surveillance Study realizó vigilancia continua, comunitaria y basada en la población de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) en adultos de  $\geq 55$  años que residían en cuatro comunidades de Estados Unidos geográficamente diversas: Jackson, Mississippi; Washington County, Maryland; Forsyth County, North Carolina; y los suburbios de Minneapolis, Minnesota. El diseño general de la vigilancia y los procedimientos de abstracción han sido descritos previamente.<sup>14</sup>

En síntesis, se seleccionó una muestra aleatoria estratificada de hospitalizaciones potencialmente elegibles por IC (no ponderadas  $n = 23,410$ ) utilizando tres criterios preespecificados: (1) un código de egreso de la *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM) compatible con IC o condiciones relacionadas con IC en cualquier posición diagnóstica (398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 415.0, 416.9, 425.4, 428.x, 518.4, 786.0x); (2) edad  $\geq 55$  años al alta hospitalaria; y (3) residencia dentro de los límites geográficos de las comunidades de vigilancia de ARIC. Abstractores entrenados revisaron los expedientes clínicos y clasificaron cada hospitalización en una de cinco categorías estandarizadas: (1) IC aguda descompensada (ICAD) definitiva, (2) ICAD probable, (3) IC crónica estable, (4) IC improbable, o (5) inclasificable. Los datos clínicos y demográficos se abstrajeron de forma concurrente mediante formularios estandarizados de vigilancia.

### Determinación de FA, RM y subtipo de IC

El estado de fibrilación auricular (FA) durante la hospitalización índice se definió mediante cualquiera de las siguientes fuentes: (1) antecedente documentado de FA en la historia clínica, (2) informe de electrocardiograma o trazados disponibles obtenidos durante la hospitalización, o (3) un código ICD-9-CM de egreso 427.3.

La gravedad de la regurgitación mitral (RM) (ausente, leve, moderada o severa) se obtuvo a partir de los informes ecocardiográficos disponibles conforme a criterios predefinidos del ARIC HF Community Surveillance Study.<sup>13</sup> Para los análisis primarios, la gravedad de la RM se operacionalizó como una

dicotomía clínicamente significativa: ausente/leve frente a moderada/severa.

Para la clasificación del fenotipo de IC, las hospitalizaciones adjudicadas como ICAD definitiva o probable se estratificaron según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) registrada durante la hospitalización abstraída. La IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp) se definió como  $FEVI \geq 50\%$ , y la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) como  $FEVI < 50\%$ .

### Determinación de mortalidad y aspectos éticos

El estado vital tras el alta se obtuvo mediante vinculación con el *National Death Index*, lo que permitió evaluar la mortalidad posterior al egreso. Los comités de ética institucionales de todas las instituciones participantes aprobaron el protocolo del estudio ARIC. Ningún autor tuvo acceso a identificadores de pacientes y no se requirió consentimiento informado.

### Cohorte analítica

Fueron elegibles las hospitalizaciones clasificadas como ICAD definitiva o probable ( $n = 9,139$ ) (Figura 1). Posteriormente, se aplicaron exclusiones preespecificadas para asegurar una adecuada determinación de la exposición y las covariables, y para reducir la heterogeneidad relacionada con procedimientos valvulares previos. Se excluyeron: hospitalizaciones sin datos de ecocardiograma en el ingreso índice ( $n = 4,702$ ), aquellas con cualquier antecedente documentado de cirugía o intervención valvular ( $n = 349$ ), aquellas con FEVI faltante ( $n = 164$ ) y aquellas sin categorización de RM ( $n = 46$ ). La muestra analítica final incluyó 3,878 hospitalizaciones por ICAD de 2005 a 2014.

### Análisis estadísticos

Todos los análisis se realizaron con SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). Dado que el ARIC HF Community Surveillance utiliza un diseño de muestreo aleatorio estratificado, todos los análisis incorporaron ponderaciones muestrales y estratos para generar estimaciones representativas de la población subyacente de hospitalizaciones por ICAD en las cuatro comunidades de vigilancia. De acuerdo con la metodología estándar de ARIC,<sup>14,15,16</sup> cada hospitalización se ponderó por el inverso de su probabilidad de muestreo.<sup>17,18,19</sup> Este enfoque considera probabilidades de selección desiguales entre estratos de muestreo y produce estimaciones de parámetros apropiadas y errores estándar válidos para la infer-

encia. La significación estadística se definió como  $P < .05$  a dos colas.

### Características basales y prevalencia de FA

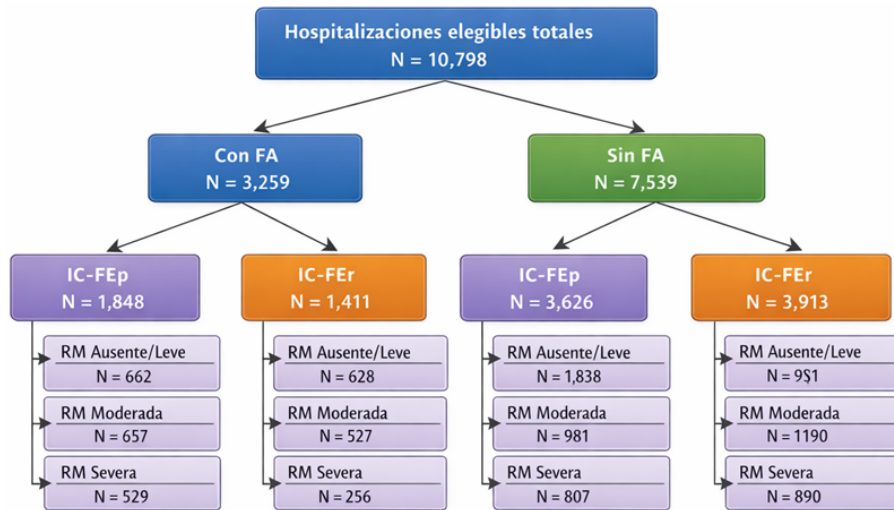
En primer lugar, describimos las características demográficas y clínicas estratificadas por subtipo de IC (IC-FEp e IC-FEr) y por estado basal de FA (sin FA vs FA) (Tabla 1). Para contextualizar adicionalmente las diferencias según la carga de enfermedad valvular, también comparamos las características de pacientes con versus sin FA dentro de estratos de RM (solo RM ausente/leve y solo RM moderada/severa) a través de los subtipos de IC (Tablas suplementarias 1a y 1b). Las variables categóricas se compararon mediante pruebas  $\chi^2$ . Las variables continuas se evaluaron para normalidad y se compararon mediante pruebas  $t$ .

Para cuantificar la asociación entre la gravedad de la RM y la prevalencia de FA, utilizamos modelos de regresión logística multivariable ajustados por separado dentro de IC-FEp e IC-FEr. En estos modelos, la gravedad de la RM (ausente/leve vs moderada/severa) fue la exposición y la presencia de FA (sin FA vs FA) el desenlace. Los modelos se ajustaron por covariables preespecificadas que podrían confundir la relación RM-FA: edad, raza, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad coronaria (EC) prevalente, hemodiálisis y anemia. Para evaluar formalmente si la asociación entre la gravedad de la RM y la FA difería según el fenotipo de IC, incluimos un término de interacción entre gravedad de RM y subtipo de IC (subtipo de IC como modificador del efecto).

### Mortalidad a un año

Evaluamos la importancia pronóstica de la FA mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, definiendo el tiempo al evento desde el alta hospitalaria hasta la muerte dentro de 1 año. La FA (FA vs sin FA) se modeló como la exposición y la mortalidad a 1 año como el desenlace. Los modelos se ajustaron por edad, raza, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, EC prevalente, accidente cerebrovascular, hemodiálisis, anemia y año de hospitalización para considerar tendencias seculares en la atención y los resultados.

Para probar si la asociación FA-mortalidad variaba según el subtipo de IC, se incluyó un término de interacción entre FA y subtipo de IC (subtipo de IC como modificador del efecto). Posteriormente, realizamos análisis estratificados por subtipo de IC (modelos separados en IC-FEp e IC-FEr). Dentro de cada subtipo de IC, las hospitalizaciones se categorizaron



**Figura 1:** Diagrama de flujo de hospitalizaciones elegibles (ICAD, FA, FE, IC, IC-FEp, IC-FEr, Mod, RM, Sev).

**Tabla 1:** Características basales y análisis univariado de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada con y sin fibrilación auricular, estratificados por IC-FEr (FEVI < 50%) e IC-FEp (FEVI ≥ 50%).

	IC-FEp (n = 7843)		Valor de P <sup>a</sup>	IC-FEr (n = 7562)		Valor de P <sup>b</sup>
	Sin fibrilación auricular (n = 4012)	Fibrilación auricular (n = 3831)		Sin fibrilación auricular (n = 4185)	Fibrilación auricular (n = 3377)	
Edad, años	72.8 (21.6)	78.3 (20.9)	< .001	71.9 (22.8)	76.4 (21.1)	< .001
Raza negra	1428 (35.6)	648 (16.9)	< .001	1768 (42.3)	811 (24.0)	< .001
Sexo femenino	2668 (66.5)	2475 (64.6)	.08	1925 (46.0)	1432 (42.4)	.002
Diabetes mellitus	2199 (54.8)	1575 (41.1)	< .001	2072 (49.5)	1486 (44.0)	< .001
Hipertensión	3623 (90.3)	3258 (85.0)	< .001	3587 (85.7)	2808 (83.2)	.003
Tabaquismo	549 (13.7)	302 (7.9)	< .001	838 (20.0)	392 (11.6)	< .001
Enfermedad renal crónica	2158 (67.5)	1960 (70.4)	.01	2189 (66.8)	1826 (70.5)	.002
Anemia	66 (1.6)	34 (0.9)	.003	66 (1.6)	50 (1.5)	.82
Hemodiálisis	295 (7.4)	158 (4.1)	< .001	346 (8.3)	209 (6.2)	.001
EPOC	1334 (33.3)	1378 (36.0)	.01	1076 (25.7)	1002 (29.7)	< .001
Enfermedad coronaria	1966 (49.0)	2069 (54.0)	< .001	2729 (65.2)	2213 (65.5)	.75
Accidente cerebrovascular	724 (18.0)	796 (20.8)	.002	712 (17.0)	766 (22.7)	< .001
Infarto de miocardio	728 (18.1)	621 (16.2)	.03	1243 (29.7)	877 (26.0)	< .001

Los valores se presentan como número (%) o media (desviación estándar).

<sup>a</sup> Comparación de las características basales entre pacientes con y sin fibrilación auricular en el grupo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, utilizando pruebas *t* de Student para variables continuas y pruebas  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas, según corresponda.

<sup>b</sup> Comparación de las características basales entre pacientes con y sin fibrilación auricular en el grupo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, utilizando pruebas *t* de Student para variables continuas y pruebas  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas, según corresponda.

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC-FEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IC-FEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DE, desviación estándar.

además por gravedad de RM (RM ausente/leve vs RM moderada/severa), y la asociación de FA con mortalidad a 1 año se evaluó en cada subgrupo mediante modelos no ajustados y ajustados por covariables. Los modelos ajustados incluyeron las mismas covariables listadas previamente.

Finalmente, dentro de IC-FEp, evaluamos formalmente si la gravedad de la RM modificaba la asociación entre FA y mortalidad mediante la inclusión de un término de interacción que comparó el efecto de la FA en los estratos de RM ausente/leve versus RM moderada/severa (gravedad de RM como modificador del efecto).

## Resultados

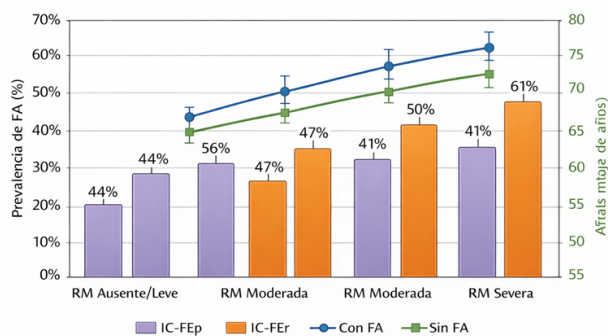
Entre 2005 y 2014, el sistema de vigilancia registró 3,878 hospitalizaciones por ICAD adjudicadas,

correspondientes a 17,931 hospitalizaciones ponderadas en la población de origen. Aproximadamente la mitad de los eventos se clasificaron como IC-FEp (7,843; 50.9%) y la otra mitad como IC-FEr (7,562; 49.1%). La FA estuvo presente en 7,208 hospitalizaciones (46.8%) y ocurrió con mayor frecuencia en IC-FEp que en IC-FEr (48.8% frente a 44.7%,  $P < .0001$ ). La RM moderada/severa fue frecuente, aunque su distribución difirió según el fenotipo de IC: estuvo presente en el 27.5% de las hospitalizaciones por IC-FEp y en el 44.5% de las hospitalizaciones por IC-FEr, lo que concuerda con una mayor carga de RM significativa en el subgrupo con fracción de eyección reducida.

Los correlatos basales de la FA fueron globalmente consistentes entre los subtipos de IC. Independientemente de si los pacientes presentaban IC-FEp o IC-FEr, la FA fue menos prevalente entre los individ-

uos con diabetes, hipertensión y tabaquismo, y más prevalente entre aquellos de mayor edad (Figura 2), raza blanca, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antecedente de accidente cerebrovascular. En ambos subtipos de IC, la FA también se asoció con una presión arterial sistólica de ingreso más baja en comparación con las hospitalizaciones sin FA ( $P < .0001$  para ambas comparaciones) (Tabla 1), lo que sugiere un perfil clínico caracterizado por mayor edad y mayor carga de comorbilidades.

Varias asociaciones entre la FA y las características basales variaron según el subtipo de IC, lo que pone de relieve patrones específicos del fenotipo. Entre los pacientes con anemia, la FA fue menos prevalente en IC-FEp ( $P = .003$ ), pero no en IC-FEr ( $P = .82$ ). Las diferencias por sexo también divergieron según el subtipo: las mujeres con IC-FEr presentaron menor probabilidad de FA ( $P = .002$ ), mientras que el mismo patrón no se observó en IC-FEp ( $P = .08$ ). La enfermedad coronaria (EC) mostró una relación similar dependiente del subtipo: la FA fue más frecuente entre las hospitalizaciones por IC-FEp con EC ( $P < .001$ ), pero no entre las hospitalizaciones por IC-FEr con EC ( $P = .75$ ) (Tabla 1). En conjunto, estas interacciones refuerzan que la agrupación de la FA puede reflejar diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes en IC-FEp frente a IC-FEr, en lugar de un perfil de riesgo uniforme entre los fenotipos de IC.

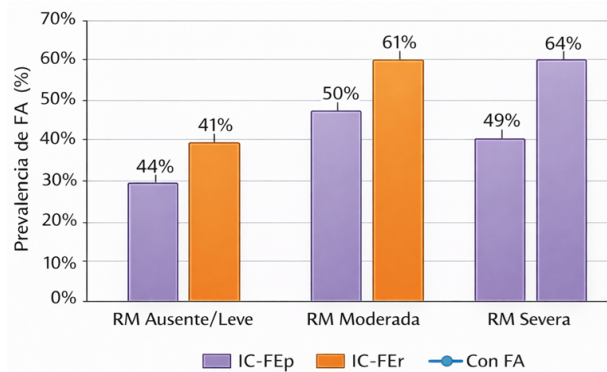


**Figura 2:** RM, regurgitación mitral; IC, insuficiencia cardiaca; IC-FEp, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; IC-FEr, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La prevalencia de FA aumentó notablemente con el incremento de la gravedad de la RM, y la magnitud de este gradiente difirió según el subtipo de IC. La RM significativa (moderada/severa) se asoció con una mayor proporción de FA en comparación con la RM ausente/leve tanto en IC-FEp como en IC-FEr;

sin embargo, la diferencia absoluta fue mayor en IC-FEp (61% con RM moderada/severa frente a 44% con RM ausente/leve) que en IC-FEr (50% frente a 41%). En los análisis no ajustados, la RM moderada/severa se asoció con la presencia de FA tanto en IC-FEp como en IC-FEr (Tabla suplementaria 2). Tras el ajuste multivariable, la RM significativa permaneció asociada de forma independiente con la FA independientemente del subtipo de IC, aunque la asociación fue más pronunciada en IC-FEp que en IC-FEr (interacción  $P < .01$ ) (Tabla suplementaria 2).

Cabe destacar que este patrón persistió en análisis de subgrupos preespecificados estratificados por sexo y raza (Figura 3), lo que respalda la solidez de la relación RM-FA a través de estratos demográficos clave y sugiere que el mayor enriquecimiento de FA asociado a RM en IC-FEp no se explica únicamente por diferencias en la composición por sexo o raza.



**Figura 3:** Estratificado por subtipo de IC (FEVI conservada [ $\geq 50\%$ ] o reducida [ $\leq 50\%$ ]).

En la población global con ICAD, la FA basal no se asoció de forma significativa con la mortalidad a 1 año (HR 1.12; IC del 95%: 0.97–1.28). Sin embargo, las implicaciones pronósticas de la FA difirieron sustancialmente según el subtipo de IC. Cuando los análisis se estratificaron por fenotipo de fracción de eyección, la FA se asoció con mayor mortalidad a 1 año entre las hospitalizaciones por IC-FEp (HR 1.32; IC del 95%: 1.07–1.62), pero no entre las hospitalizaciones por IC-FEr (HR 0.98; IC del 95%: 0.81–1.19), con evidencia de modificación del efecto por subtipo de fracción de eyección (interacción  $P = .03$ ). Estos hallazgos indican que la FA aporta información pronóstica diferencial en la ICAD dependiendo de si los pacientes presentan función sistólica preservada o reducida.

Cuando la gravedad de la RM se incorporó a los modelos pronósticos, emergió heterogeneidad adicional. En IC-FEr, la FA no se asoció con la mortalidad a 1 año en pacientes con o sin RM moder-

**Tabla 2:** Impacto de la fibrilación auricular sobre la mortalidad a 1 año tras la hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda descompensada, estratificado por fenotipo de insuficiencia cardíaca y gravedad de la regurgitación mitral.

Subgrupo de pacientes	HR no ajustado (IC del 95%)	HR ajustado* (IC del 95%)	Valor de P de interacción y HR (IC del 95%)
Todas las admisiones por ICAD	1.25 (1.10–1.42)	1.12 (0.97–1.28)	—
IC-FEr	1.12 (0.93–1.34)	0.98 (0.81–1.19)	$P = .03^{\ddagger}$ (HR 0.71; IC del 95%: 0.54–0.93)
IC-FEp	1.46 (1.20–1.77)	1.32 (1.07–1.62)	—
IC-FEr con RM ausente/leve	1.20 (0.93–1.55)	1.06 (0.80–1.39)	$P = .38^{\ddagger}$ (HR 0.81; IC del 95%: 0.55–1.19)
IC-FEr con RM moderada/severa	1.01 (0.78–1.31)	0.89 (0.68–1.17)	—
IC-FEp con RM ausente/leve	1.33 (1.06–1.67)	1.15 (0.90–1.48)	$P = .04^{\S}$ (HR 1.68; IC del 95%: 1.04–2.72)
IC-FEp con RM moderada/severa	1.84 (1.23–2.76)	1.95 (1.28–2.99)	—

ada/severa (Tabla 2). Esta ausencia de asociación persistió tras el ajuste multivariable, lo que indica que ni la gravedad de la RM ni el ajuste por covariables clínicas revelaron una señal medible de mortalidad atribuible a la FA dentro del subgrupo con fracción de eyección reducida (Tabla 2; Figura 4).

En IC-FEp, el patrón fue distinto y coherente con un fenotipo de riesgo sinérgico que involucra tanto FA como RM significativa. En modelos no ajustados, la FA se asoció con mayor mortalidad a 1 año entre las hospitalizaciones por IC-FEp en ambos estratos de RM (RM ausente/leve y RM moderada/severa) (Tabla 2). Tras el ajuste, la asociación entre FA y mortalidad dejó de ser estadísticamente significativa en IC-FEp con RM ausente/leve (HR 1.15; IC del 95%: 0.90–1.48) (Tabla 2). En contraste, la FA permaneció significativamente asociada con mayor mortalidad a 1 año entre las hospitalizaciones por IC-FEp con RM moderada/severa en modelos ajustados (HR 1.95; IC del 95%: 1.28–2.99) (Tabla 2; Figura 4). Las pruebas formales respaldaron la gravedad de la RM como modificador del efecto dentro de IC-FEp, con una asociación más fuerte de la FA con la mortalidad a 1 año cuando la RM moderada/severa estaba presente (HR de interacción 1.68; IC del 95%: 1.04–2.72;  $P = .04$ ). En conjunto, estos resultados sugieren que en la ICAD el exceso de riesgo atribuido a la FA se concentra en el subgrupo con IC-FEp y se amplifica cuando la RM concomitante es clínicamente significativa.

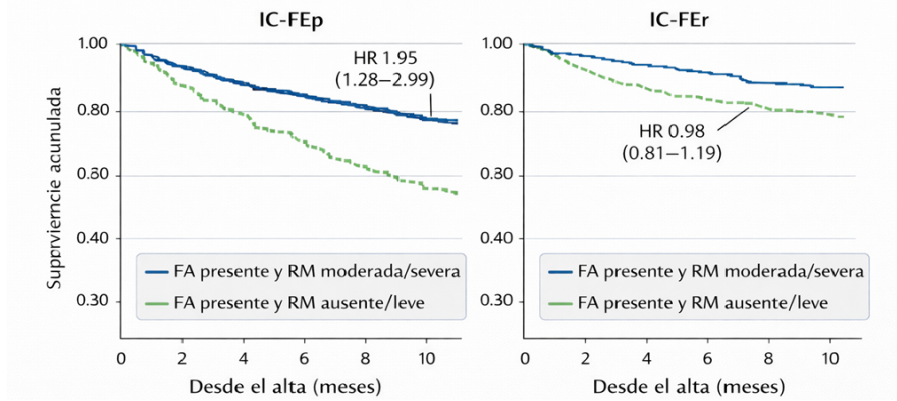
Para evaluar si una clasificación más detallada de la fracción de eyección modificaría estos hallazgos, realizamos un análisis de sensibilidad alineado con la Definición y Clasificación Universal de la Insuficiencia Cardíaca.<sup>20</sup> Los subtipos de fracción de eyección se redefinieron como fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ), fracción de eyección levemente reducida (41%–49%) y fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ). De las 8,827 hospitalizaciones previamente categorizadas como IC-FEr utilizando un

umbral de fracción de eyección  $< 50\%$ , 7,451 correspondieron a la categoría de fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) y 1,376 se reclasificaron como fracción de eyección levemente reducida (41%–49%). Esta estratificación adicional no modificó de manera sustancial las relaciones observadas, y los patrones de prevalencia de FA no se vieron significativamente afectados (HR 1.00; IC del 95%: 0.60–1.66), lo que indica que las conclusiones principales fueron robustas frente a definiciones alternativas de subtipos de fracción de eyección.

## Discusión

En este análisis comunitario de hospitalizaciones por ICAD del ARIC HF Community Surveillance Study, los hallazgos delimitan cómo se interrelacionan la FA, la RM y el fenotipo de IC en una población real de alto riesgo. La FA se concentró en pacientes de mayor edad y de raza blanca. Su prevalencia aumentó con la gravedad de la RM, con un gradiente más marcado en IC-FEp que en IC-FEr, y consistente por sexo y raza. Además, la FA tuvo relevancia pronóstica tras ICAD solo en IC-FEp: el exceso de mortalidad a 1 año se concentró en pacientes con RM moderada/severa, sin una señal ajustada comparable en IC-FEp con RM ausente/leve. En conjunto, estos datos sugieren que el “significado” clínico de la FA en ICAD depende del fenotipo y de la presencia de RM clínicamente significativa.

El aumento de FA con mayor RM es biológicamente plausible y concuerda con vías de remodelado auricular: la sobrecarga de volumen por flujo regurgitante crónico favorece dilatación, fibrosis y cambios electrofisiológicos que facilitan FA.<sup>5,6,7,8,9</sup> La RM también puede elevar presiones de llenado izquierdas y contribuir a remodelado ventricular, amplificando el sustrato arritmogénico. Sin embargo, la relación es bidireccional: la FA puede inducir dilatación auricular y disfunción mecánica, con dilatación del anillo mitral y peor coaptación, precipitando o agravando



**Figura 4:** Ajustado por edad, raza, sexo, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hemodiálisis, accidente cerebrovascular, anemia y año de hospitalización.

RM funcional.<sup>10</sup> Este fenómeno, descrito como RM funcional auricular, se reconoce especialmente en IC-FEp.<sup>7,20</sup> Con la progresión de FA, la pérdida de función contráctil y la elevación crónica de la presión auricular pueden ampliar el anillo, empeorar la regurgitación y perpetuar el ciclo FA–RM.<sup>12</sup>

El fenotipo de IC modificó la relación RM–FA, con una asociación más fuerte en IC-FEp que en IC-FEr. En IC-FEp, la disfunción diastólica y las presiones de llenado elevadas pueden intensificar el remodelado auricular, y la carga adicional por RM podría acelerar la inestabilidad eléctrica; la contractilidad preservada podría incrementar el estrés hemodinámico auricular en algunos pacientes.<sup>12</sup> Además, la IC-FEp puede vincularse más a miopatía auricular y RM funcional auricular, donde la dilatación inducida por FA y el agrandamiento anular impulsan la progresión de RM.<sup>3</sup> Dado que IC-FEp depende más de la contribución auricular al llenado, la pérdida de sístole auricular puede precipitar ICAD con mayor facilidad, sobre todo si la RM reduce el volumen sistólico anterógrado. Aunque los tamaños de efecto difirieron (OR 1.38 en IC-FEp vs OR 1.19 en IC-FEr), la interacción podría reflejar biología y precisión por gran tamaño muestral (Tabla suplementaria 2).

La evidencia previa sobre FA y mortalidad en IC es heterogénea,<sup>4,5</sup> y probablemente depende de fenotipo, comorbilidades y carga valvular. Aquí, la FA se asoció con mayor mortalidad a 1 año solo en IC-FEp y únicamente cuando coexistía RM moderada/severa (Figura 4A), mientras que en IC-FEr no se observó asociación independientemente de la RM (Figura 4B). Esto concuerda con registros que muestran peores desenlaces principalmente en fracción de eyección preservada tras ajuste.<sup>12</sup> Mecánicamente, en IC-FEp la irregularidad del ritmo y la pérdida

de contracción auricular generan mayor penalización hemodinámica que en IC-FEr,<sup>6</sup> y la taquicardia por FA acorta el llenado diastólico, agravando congestión y descompensaciones.<sup>7,8</sup> En conjunto, la RM moderada/severa identifica el subgrupo IC-FEp donde la FA se traduce en exceso de mortalidad (Tabla 2; Figura 4).

Clínicamente, integrar la gravedad de RM en la evaluación de FA puede mejorar la estratificación tras ICAD, especialmente en IC-FEp, donde el remodelado auricular puede volverse fijo una vez establecidos FA y RM.<sup>6</sup> La concentración del riesgo en IC-FEp con FA y RM moderada/severa sugiere que estrategias de control del ritmo podrían ser más impactantes en este subgrupo, junto con manejo dirigido por guías y modificación de factores de riesgo.<sup>20</sup> La restauración del ritmo sinusal podría mejorar la hemodinámica y frenar la progresión de dilatación auricular y agrandamiento anular, mitigando la RM funcional auricular.

## Conclusiones

En esta vigilancia comunitaria de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ARIC, 2005–2014), la fibrilación auricular (FA) fue frecuente y su prevalencia aumentó con la gravedad de la regurgitación mitral (RM), con un gradiente más marcado en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp) que en la de fracción reducida (IC-FEr). En el pronóstico a 1 año, la FA no aportó una señal independiente de mayor mortalidad en IC-FEr, pero sí en IC-FEp, particularmente cuando coexistía RM moderada/severa, identificando un fenotipo de alto riesgo. En conjunto, integrar la gravedad de la RM y el fenotipo de IC en la evaluación de la FA puede mejorar la estratificación

pronóstica tras una ICAD y ayudar a orientar estrategias combinadas centradas en el control del ritmo y el abordaje de la valvulopatía mitral.

### Referencias bibliográficas

- [1] Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial € fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2017;5:565–74.
- [2] Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40–8.
- [3] Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417–27.
- [4] Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;125:945–57.
- [5] Bahouth F, Mutlak D, Furman M, Musallam A, Hammerman H, Lessick J, et al. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)* 2010;96:683–8.
- [6] Everett TH, Li H, Mangrum JM, McRury ID, Mitchell MA, Redick JA, et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1454–60.
- [7] Hoit BD. Atrial functional mitral regurgitation: the left atrium gets its due respect. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1482–4.
- [8] Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2026–33.
- [9] Verheule S, Wilson E, Tt Everett, Shanbhag S, Golden C, Olgin J. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615–22.
- [10] Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792–7.
- [11] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52.
- [12] Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018;39:4277–84.
- [13] Study ARIC. Manual 3A: surveillance of heart failure: manual of operations 2011. Available at [https://sites.csc.unc.edu/atic/sites/default/files/public/manuals/Man3a\\_updated\\_6172011\\_0.pdf](https://sites.csc.unc.edu/atic/sites/default/files/public/manuals/Man3a_updated_6172011_0.pdf).
- [14] Rosamond WD, Chang PP, Baggett C, Johnson A, Bertoni AG, Shahar E, et al. Classification of heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: a comparison of diagnostic criteria. *Circ Heart Fail* 2012;5:152–9.
- [15] Chang PP, Wruck LM, Shahar E, Rossi JS, Loehr LR, Russell SD, et al. Trends in hospitalizations and survival of acute decompensated heart failure in four US communities (2005-2014): ARIC study community surveillance. *Circulation* 2018;138:12–24.
- [16] Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339:861–7.
- [17] Mansournia MA, Altman DG. Inverse probability weighting. *BMJ* 2016;352:i189.
- [18] Hernan M A, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000;11:561–70.
- [19] ARIC Community Surveillance Manuscript Development Workshop Series. Session two: introduction to surveillance data analytic issues. Collaborative Studies Coordinating Center, University of North Carolina at Chapel Hill Location: 123 W. Franklin Street; Suite 450; Chapel Hill, NC 27516 URL: <https://sites.csc.unc.edu/atic/sites/default/files/public/listings/Surveillance%20Part%202.pdf>.
- [20] Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–80.