



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

NUEVOS RETOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Coordinador
Francesc Formiga



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

NUEVOS RETOS EN

FIBRILACIÓN AURICULAR

Coordinador

Francesc Formiga



© 2012 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21.
08021 Barcelona. España.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Laboratorios Bayer HealthCare y Almirall.

ISBN: 978-84-7592-751-0

Depósito legal: B-15934-2012

Impreso en España

ÍNDICE DE AUTORES

Xavier Bosch

Servicio de Medicina Interna, ICMiD.
Hospital Clínic, IDIBAPS.
Universidad de Barcelona.

Miguel Camafort Babkowski

Servicio de Medicina Interna, ICMiD.
Hospital Clínic, IDIBAPS.
Universidad de Barcelona.

César Caro

Servicio de Cardiología,
Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante.

Jesús Casado Cerrada

Servicio de Medicina Interna,
Consulta Monográfica de Riesgo Vascular e Insuficiencia Cardíaca,
Hospital del Henares, Madrid.

José María Cepeda Rodrigo

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante.

David Chivite Guillém

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL.
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Francesc Formiga Pérez

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL.
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Alicia Ibáñez

Unidad de Arritmias,
Hospital General Universitario, Alicante.

Alfons López Soto

Servicio de Medicina Interna, ICMiD.
Hospital Clínic, IDIBAPS.
Universidad de Barcelona.

Luis Manzano Espinosa

Servicio de Medicina Interna,
Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Vascular,
Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid.

Manuel Martín Casado

Servicio de Medicina Interna,
Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Humberto Mendoza Ruiz de Zuazu

Servicio de Medicina Interna,
Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Manuel Montero Pérez-Barquero

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Reina Sofía, Córdoba.

Antoni Riera-Mestre

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL.
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Demetrio Sánchez Fuentes

Servicio de Medicina Interna,
Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Cristina Sánchez Sánchez

Servicio de Medicina Interna,
Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Joan Carles Trullàs Vila

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Sant Jaume de Olot, Girona.

Agustín Urrutia de Diego

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Departamento de Medicina, Universidad Autónoma, Barcelona.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

PRÓLOGO	I
CAPÍTULO I	
Fibrilación auricular: una arritmia frecuente y en aumento	3
Definición y diagnóstico.....	3
Definición.....	3
Diagnóstico.....	4
Tipos de fibrilación auricular.....	4
Epidemiología de la fibrilación auricular.....	6
Prevalencia.....	6
Incidencia.....	7
Causas y factores que predisponen a la fibrilación auricular.....	7
Fibrilación auricular aislada.....	7
Enfermedades cardíacas asociadas a fibrilación auricular.....	9
Enfermedades no cardíacas asociadas a fibrilación auricular.....	10
Historia familiar.....	10
Influencia del sistema nervioso autónomo en la fibrilación auricular.....	11
Causas tóxicas: alcohol, cafeína y fármaco.....	11
Inflamación y fibrilación auricular.....	12
Insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular: una asociación peligrosa.....	12
Incidencia y prevalencia.....	12
Efectos sobre la función cardíaca.....	13
Pronóstico.....	14
Manejo de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.....	15

CAPÍTULO II

Morbimortalidad y calidad de vida en la fibrilación auricular	21
Introducción	21
Alteraciones hemodinámicas existentes en la fibrilación auricular.....	22
Morbilidad de la fibrilación auricular.....	24
Disfunción ventricular izquierda	24
Infartos cerebrales.....	26
Hospitalizaciones en pacientes con fibrilación auricular.....	30
Deterioro cognitivo en pacientes con fibrilación auricular.....	32
Mortalidad de la fibrilación auricular.....	33
Calidad de vida en pacientes con fibrilación auricular	36

CAPÍTULO III

Fibrilación auricular: control del ritmo o control de la frecuencia.....	43
Introducción	43
Tratamiento de la fibrilación auricular en situación aguda.....	44
Tratamiento a largo plazo de la fibrilación auricular.....	50
Fármacos para mantener el ritmo sinusal.....	58
Control de la frecuencia	62

CAPÍTULO IV

Nuevos fármacos antiarrítmicos para la fibrilación auricular	73
Introducción	73
Dronedarona.....	73
Mecanismo de acción	74
Farmacocinética.....	74
Metabolismo e interacciones.....	75
Uso clínico.....	75
Indicaciones clínicas.....	80
Vernakalant.....	81

CAPÍTULO V

Tratamiento no farmacológico de la fibrilación auricular.....	85
Introducción	85
Estrategia de control de la frecuencia.....	86
Implante de marcapasos y ablación del nódulo auriculoventricular	86

Estrategia de control del ritmo	89
Cardioversión eléctrica.....	89
Estimulación auricular en la prevención de fibrilación auricular.....	91
Desfibriladores auriculares.....	93
Ablación con catéter de la fibrilación auricular	99
Ablación quirúrgica de la fibrilación auricular	99
Procedimiento de Maze y nuevas técnicas.....	100
Procedimientos asociados a la cirugía de ablación	103
Conclusión.....	104

CAPÍTULO VI

Fibrilación auricular: ¿a quién antiagregar

y a quién anticoagular?	111
Introducción.....	111
Análisis de la decisión del tratamiento antitrombótico.....	114
Predicción del riesgo de ictus.....	115
Predicción del riesgo de hemorragias.....	119
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en las guías de manejo de la fibrilación auricular.....	125
Comentario.....	129

CAPÍTULO VII

Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular	139
Introducción.....	139
Medidas preventivas y coadyuvantes en la fibrilación auricular	142
Evidencia y limitaciones del uso de los fármacos antivitamina K en la fibrilación auricular	143
Antiagregación en la fibrilación auricular	145
Tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular	147
Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos antiacoagulantes orales	147
Evidencia científica de los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular	151
Perspectivas futuras.....	160

PRÓLOGO

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente y también, por ello, la arritmia más diagnosticada clínicamente, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Es un trastorno que aparece a todas las edades, pero que es muy frecuente entre los ancianos, como se ha objetivado en los estudios epidemiológicos, en los que la prevalencia va creciendo desde alrededor del 1% en los menores de 60 años a más del 10% en los mayores de 85 años. Para su mejor clasificación, en los últimos años se ha adoptado la clasificación clínica de la FA en tres formas: paroxística, persistente y permanente.

La FA está asociada con una importante morbimortalidad en forma de ictus, tromboembolia e insuficiencia cardíaca (IC), y provoca un deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, el tratamiento de la FA se centra en la prevención de los fenómenos tromboembólicos y en el control de la frecuencia y del ritmo cardíacos.

La FA es una situación comórbida que requiere una valoración integral del paciente, en todas sus dimensiones, papel en que el internista se mueve con facilidad. Así, la FA está presente de manera importante en el día a día del médico especialista en medicina interna. Aproximadamente un 20% de los pacientes ingresados en los servicios de medicina interna tienen el diagnóstico de FA. Este porcentaje es todavía mayor en los pacientes más ancianos, como muestran los resultados del estudio ESFINGE, en el que se evalúa a 3.319 pacientes con una edad media de 82 años

y se comprueba que 922 pacientes estaban afectados de FA, lo que representa una prevalencia de esta arritmia del 31,3%.

De todos los factores etiológicos asociados con la aparición de FA, es la IC la que tiene un enorme peso epidemiológico en la población de personas mayores, y su crecimiento es paralelo al del envejecimiento de la población. En los pacientes con IC evaluados por internistas existe un elevado porcentaje de pacientes con IC diastólica y con FA. Así, en un registro SEMI e IC la asociación estaba presente en casi la mitad de los pacientes (46%).

Por todo ello, nos parece de máximo interés, frente a las recientes novedades tanto en el tratamiento antiarrítmico como ya en el tratamiento anticoagulante (nuevos y prometedores fármacos, nuevas escalas de riesgo de embolia o sangrado), realizar una revisión de la FA desde el grupo de IC de la SEMI para contribuir al mejor conocimiento de la FA. Sabemos que desde el momento en que se cierre este monográfico, a mediados de marzo de 2012, se seguirán publicando nuevos artículos y guías que continuarán ampliando la información en este tema de total actualidad, especialmente en el tema de la anticoagulación.

Francesc Formiga Pérez

*Coordinador del grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca
de la SEMI*

CAPÍTULO I

Fibrilación auricular: una arritmia frecuente y en aumento

JOAN CARLES TRULLÀS VILA* Y MANUEL MONTERO PÉREZ BARQUERO**
*Servicio de Medicina Interna, *Hospital San Jaume de Olot, Girona.*
***Hospital Reina Sofia, Córdoba.*

Definición y diagnóstico

Definición

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y se define como una arritmia cardíaca con las siguientes características electrocardiográficas (ECG):

1. Intervalos R-R absolutamente irregulares o que no siguen un patrón repetitivo (por ello, la FA se conoce a veces como la “arritmia absoluta” o “irregularmente irregular”).
2. Ausencia de ondas P definidas en el ECG de superficie. Se puede observar una cierta actividad eléctrica auricular regular en algunas derivaciones del ECG, con más frecuencia en la derivación VI.
3. La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares o intervalo P-P, no es regular e inferior a 200 ms (lo que traduce una frecuencia auricular > 300 lat./min).

Diagnóstico

Diversas arritmias supraventriculares, sobre todo las taquicardias auriculares y el aleteo o *flutter* auricular, pero también algunas formas raras de ectopia auricular frecuente, pueden presentarse con intervalos R-R rápidos e irregulares y parecerse a la FA. La mayor parte de las taquicardias auriculares y el aleteo presentan ciclos auriculares de duración ≥ 200 ms. Es por ello que normalmente se requiere una monitorización por ECG durante la arritmia para diferenciar el diagnóstico habitual de FA de otros ritmos supraventriculares raros con intervalos R-R irregulares o de la presencia habitual de extrasístoles ventriculares. Cualquier episodio de sospecha de FA debe monitorizarse mediante ECG de 12 derivaciones de duración y calidad suficientes para valorar la actividad auricular. Ocasionalmente, cuando el ritmo ventricular es rápido, el bloqueo del nódulo auriculoventricular durante la maniobra de Valsalva, el masaje carotídeo o la administración intravenosa de adenosina pueden ayudar a desenmascarar la actividad auricular¹.

Tipos de fibrilación auricular

Antiguamente, los términos “FA aguda” y “FA crónica” eran los utilizados para clasificar la FA en función de su naturaleza temporal. Actualmente, estos términos han sido desplazados por una clasificación que incluye cinco tipos de FA basándose en la presentación y la duración de la arritmia: FA diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente¹:

1. A cada paciente que se presenta por primera vez con FA se le considera como con *FA diagnosticada por primera vez*, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA.

2. *FA paroxística* o intermitente o autolimitada. Aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días, normalmente se autolimitan dentro de las primeras 48 h. El período de 48 h es clínicamente importante porque después de ese momento la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación.
3. Se considera *FA persistente* cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, sea farmacológica o eléctrica.
4. La *FA persistente de larga duración* es la que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. Se considera que hay *FA permanente* cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico). Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente. En caso de que se adopte una estrategia de control del ritmo, se redefine la arritmia como “FA persistente de larga duración”.

La FA progresa desde episodios cortos y raros hacia ataques más frecuentes y prolongados. Con el tiempo (años), la mayoría de pacientes parecen tener una progresión inexorable hacia formas persistentes o permanentes. Sólo una pequeña proporción de pacientes no afectados por enfermedades que favorecen la FA permanecen en FA paroxística durante varias décadas (un 2-3% de los pacientes con FA)².

La *FA silente* o *asintomática* se puede manifestar por una complicación relacionada con la FA (accidente cerebrovascular isquémico o taquimiocardiopatía) o puede diagnosticarse por un ECG opor-

tuno. La FA silente se puede presentar en cualquiera de las formas temporales de FA.

FA aislada: algunos pacientes con FA no presentan ninguna enfermedad cardíaca subyacente y se considera que tienen una FA aislada. Esta entidad se comenta más adelante en este Capítulo.

Epidemiología de la fibrilación auricular

Prevalencia

La prevalencia de FA depende de la población estudiada pero, en general, aumenta claramente con la edad y con la presencia de cardiopatía estructural de base.

La FA afecta a un 1-2% de la población general, pero como la arritmia puede permanecer sin diagnosticar durante mucho tiempo (“FA silente o asintomática”) y muchos pacientes con FA nunca van a acudir al hospital, la prevalencia “real” de FA probablemente esté más cerca del 2% de la población. La prevalencia de FA aumenta con la edad (desde el 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80 años), por lo que se calcula que su prevalencia global se va a doblar, como mínimo, en los próximos 50 años a medida que la población envejezca^{3,4}. En todos los grupos de edad se ha observado que la prevalencia de FA es superior en hombres que en mujeres y en individuos de raza blanca respecto a los de raza negra.

Una tercera parte de los pacientes de edad avanzada (> 70 años) hospitalizados en Servicios de Medicina Interna o de Geriátría en España presentan FA, y el motivo de ingreso más frecuente en estos pacientes es la insuficiencia cardíaca⁵.

Incidencia

Igual que la prevalencia, la incidencia de FA aumenta con la edad (de 0,5/1.000 personas-año en menores de 50 años hasta 9,7/1.000 personas-año en mayores de 70 años) y con la presencia de patología cardiovascular, especialmente hipertensión arterial y haber tenido un evento cardíaco isquémico de forma reciente⁶. Utilizando datos de la población del *Framingham Heart Study*, se ha desarrollado un modelo predictivo con el objetivo de determinar el riesgo a los 10 años de desarrollar FA^{7,8}.

Causas y factores que predisponen a la fibrilación auricular (tabla I)

Las causas y los factores que favorecen la aparición de FA son múltiples y muy diversos y se exponen en la tabla I⁹.

Fibrilación auricular aislada

En la mayoría de casos la FA es una manifestación eléctrica de una enfermedad cardíaca subyacente. A pesar de ello, en un 30-45% de casos de FA paroxística y en un 20-25% de casos de FA persistente, la FA ocurre en pacientes en los que no se demuestra ninguna enfermedad subyacente. En general son pacientes con FA (paroxística, persistente o permanente) sin ninguna cardiopatía estructural de base, y suele incluir un subgrupo de pacientes jóvenes (≤ 60 años), con un predominio de varones y con un bajo riesgo de embolismo sistémico (por definición, la puntuación CHA₂DS₂-VASc es de "0" puntos). Los pacientes con FA aislada suelen estar sintomáticos y los episodios de FA suelen asociarse a ciertos desencadenantes (sueño, consumo de alcohol, ciertas comidas, etc.). En otras ocasiones puede haber historia familiar de FA¹⁰. La FA

Tabla 1. Causas y factores que predisponen a la fibrilación auricular

Anomalías electrofisiológicas
Aumento del automatismo auricular (FA focal)
Anomalías en la conducción (reentrada)
Aumento de la presión auricular
Valvulopatía mitral o tricuspídea
Enfermedad miocárdica
Hipertensión sistémica o pulmonar (embolismo pulmonar)
Isquemia auricular
Enfermedad arterial coronaria
Patología inflamatoria o infiltrativa auricular
Pericarditis
Amiloidosis
Miocarditis
Cambios fibróticos auriculares asociados a la edad
Tóxicos
Alcohol
Cafeína
Patología endocrinológica
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Cambios en el tono del sistema nervioso autónomo
Incremento de la actividad del sistema nervioso simpático
Incremento de la actividad del sistema nervioso parasimpático
Postoperatorio
Cirugía cardíaca, pulmonar o esofágica
Cardiopatía congénita
Neurogénica
Hemorragia subaracnoidea
Ictus isquémico
Idiopática (FA aislada)
FA familiar

FA: fibrilación auricular.

Modificada de Fuster et al'.

puede aparecer también de forma aislada en pacientes ancianos, pero los cambios en la estructura y la función cardíaca que aparecen asociados a la edad (como el aumento en la rigidez del miocardio) pueden estar asociados al desarrollo de la arritmia.

Enfermedades cardíacas asociadas a fibrilación auricular

La FA, en su forma paroxística o en la permanente, suele estar asociada a alguna enfermedad cardíaca de base; lo más frecuente es la cardiopatía hipertensiva y la isquémica⁹.

- *Cardiopatía hipertensiva*: la presencia de hipertensión arterial incrementa el riesgo de desarrollar FA en 1,42 veces. A pesar de ser este un riesgo relativamente bajo, la alta prevalencia de hipertensión arterial en la población general hace que de forma global la cardiopatía hipertensiva sea la patología subyacente más frecuente en pacientes con FA⁶.
- *Enfermedad coronaria*: en general, la asociación entre FA y enfermedad coronaria no es muy común excepto cuando esta se complica con un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca. La aparición de FA en el contexto de un infarto de miocardio implica un peor pronóstico¹¹. La incidencia de FA en pacientes con cardiopatía isquémica estable es más baja (< 1%), pero es también un factor de riesgo independiente para la mortalidad¹².
- *Valvulopatías*: cualquier valvulopatía con un grado significativo de estenosis o regurgitación puede estar asociada a FA. La enfermedad reumática (hoy en día muy infrecuente en países desarrollados) se asocia a una elevada prevalencia de FA, sobre todo cuando existe insuficiencia o estenosis de la válvula mitral¹³.
- *Insuficiencia cardíaca*: la asociación entre insuficiencia cardíaca y FA se desarrolla más adelante en este capítulo.
- *Otras cardiopatías* que incrementan el riesgo de presentar FA son la miocardiopatía hipertrófica, las miocardiopatías restrictivas (amiloidosis, hemocromatosis, etc.), las cardiopatías congénitas

(sobre todo defectos en el tabique interauricular), la miocarditis y la pericarditis.

- *Otras taquiarritmias supraventriculares*: en algunos casos el *flutter* auricular puede evolucionar de forma espontánea hacia FA. Por otro lado, la FA puede asociarse con la taquicardia paroxística supraventricular, sobre todo cuando existe una vía accesoria (como en el caso del síndrome de Wolff-Parkinson-White).

Enfermedades no cardíacas asociadas a fibrilación auricular

Existen otras patologías no cardíacas que también incrementan el riesgo de desarrollar FA: el embolismo pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, el síndrome metabólico y la insuficiencia renal crónica.

El *hipertiroidismo* (clínico o subclínico) incrementa el riesgo de desarrollar FA, por lo que se recomienda la determinación de TSH y T_4 en todo paciente con diagnóstico de FA sin ninguna otra causa clara subyacente.

Diferentes tipos de *cirugía* pueden incrementar el riesgo de desarrollar FA, sobre todo la cirugía cardíaca (revascularización coronaria y cirugía valvular) y la cirugía torácica.

Historia familiar

La presencia de FA (normalmente de presentación aislada) en individuos de la misma familia se considera también un factor de riesgo de FA al margen de los factores de riesgo antes mencionados y de las cardiopatías estructurales. Este riesgo de FA tiene lugar principalmente cuando los individuos afectados son familia-

res de primer orden y cuando la edad de inicio de la arritmia es temprana (≤ 65 años)¹⁴. Aunque la herencia de la FA es compleja, parece que en la mayoría de casos la susceptibilidad genética es poligénica, es decir, debido al efecto combinado de distintos tipos de genes.

Influencia del sistema nervioso autónomo en la fibrilación auricular

El sistema nervioso autónomo, por un aumento del tono simpático o del parasimpático, puede jugar un papel importante tanto en el inicio como en el mantenimiento de la FA. Este papel puede ser particularmente importante en pacientes con FA paroxística. La FA inducida por un aumento en el tono simpático se suele observar en pacientes con cardiopatía estructural de base o durante el ejercicio u otra actividad física. Por el contrario, el tono vagal, que es el que predomina en el corazón sano, podría explicar la FA “mediada por el sistema vagal” que se observa en atletas jóvenes sin cardiopatía estructural de base y que presentan frecuencias cardíacas bajas en reposo o durante el sueño¹⁵.

Causas tóxicas: alcohol, cafeína y fármacos

Los episodios de FA son relativamente frecuentes en pacientes que consumen alcohol, tengan o no miocardiopatía alcohólica subyacente. Suele suceder en individuos que consumen grandes cantidades de alcohol en fines de semana o períodos vacacionales y el fenómeno se conoce como *holiday heart syndrome*¹⁶. Existe la creencia de que el consumo de cafeína en altas dosis se asocia con palpitaciones y arritmias (incluyendo FA), pero no existe evidencia científica que en humanos la ingesta de cafeína se pueda asociar con la génesis de arritmias. Hay algunos fármacos, como la teo-

filina y la adenosina, que también pueden contribuir al desarrollo de FA¹⁷. Por otro lado, algunos estudios han sugerido un ligero aumento en el riesgo de desarrollar FA en pacientes bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, pero la ausencia de un mecanismo biológico causal que explique esta asociación, y al ser estos estudios de casos y controles (susceptibles de no medir todos los factores de confusión), esta relación debe tomarse con mucha precaución¹⁸.

Inflamación y fibrilación auricular

Existe controversia sobre si los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel en la génesis de la FA. Diferentes estudios han analizado la relación entre reactantes de fase aguda (niveles de proteína C reactiva, cifra de leucocitos) y el riesgo de desarrollar FA con resultados discordantes^{19,20}.

Insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular: una asociación peligrosa

Incidencia y prevalencia

En la insuficiencia cardíaca se ponen en marcha diversos mecanismos que pueden predisponer a la FA. Por otro lado, la FA es un factor de riesgo importante e independiente de insuficiencia cardíaca y, a menudo, las dos enfermedades coexisten, en parte debido a que tienen factores de riesgo comunes. La incidencia anual de FA en pacientes con insuficiencia cardíaca incluidos en el *Framingham Heart Study* fue del 5,4%. De forma similar, la incidencia anual de insuficiencia cardíaca en pacientes con FA en el mismo estudio fue del 3,3%²¹. La prevalencia de FA en pacientes con insuficiencia cardíaca es más variable (desde < 10% hasta el

50%) y dependerá de la gravedad de la insuficiencia cardíaca y de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). Por otro lado, la insuficiencia cardíaca sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA) está presente en un 30% de los pacientes con FA^{22,23}.

Efectos sobre la función cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede ser tanto una consecuencia de la FA (p. ej., en la taquimiocardiopatía o descompensación en la fase inicial aguda de la FA) como una causa de la arritmia debida al aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohumoral crónica.

La presencia de FA puede empeorar la situación hemodinámica y, por lo tanto, la función cardíaca por distintos mecanismos:

- Pérdida de la actividad sincrónica auricular y pérdida de la sístole auricular necesaria para el óptimo llenado ventricular.
- Respuesta ventricular o ritmo cardíaco irregular.
- Frecuencia ventricular rápida.
- Reducción del flujo sanguíneo coronario incluso en ausencia de lesiones coronarias.
- Activación neurohumoral de vasoconstrictores como la angiotensina II y la noradrenalina.

El desarrollo de FA en un paciente con insuficiencia cardíaca suele conducir a un deterioro clínico y hemodinámico, predispone a

episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, aumenta el riesgo de accidentes tromboembólicos y empeora el pronóstico global a largo plazo²⁴.

Cuando la frecuencia ventricular es rápida de forma mantenida en el tiempo, puede desarrollarse una taquimiocardiopatía. Debe sospecharse taquimiocardiopatía cuando la disfunción ventricular izquierda se presenta en pacientes con ritmo ventricular rápido en ausencia de signos de miocardiopatía estructural. Se confirma mediante la normalización o la mejoría de la función del ventrículo izquierdo cuando se consigue un buen control de la frecuencia o una reversión a ritmo sinusal. La mejoría y/o normalización de la función ventricular se produce de forma más frecuente, y es más duradera, en aquellos pacientes que consiguen recuperar y mantener el ritmo sinusal respecto a los que presentan permanencia o recurrencia de la arritmia²⁵.

Pronóstico

Existe controversia sobre si la FA es un factor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Las experiencias más amplias proceden de subestudios de ensayos clínicos como el SOLVD (6.517 pacientes con disfunción ventricular asintomática en clase funcional II-III) y el CHARM (7.599 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida y también preservada), en los que se encontró un mayor riesgo de mortalidad global en aquellos pacientes con FA respecto de los pacientes sin la arritmia^{26,27}. Por el contrario, en los ensayos V-HeFT I y II (incluyendo 1.427 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III) no hubo un mayor riesgo de mortalidad ni de hospitalizaciones en los pacientes con FA²⁸.

Manejo de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

¿Control de la frecuencia o control del ritmo?

Independientemente de la estrategia a largo plazo que se decida, es siempre necesario, y de forma inicial, realizar un adecuado control de la frecuencia ventricular para un mejor control de los síntomas. Durante años se ha considerado que, en pacientes con insuficiencia cardíaca, intentar restaurar el ritmo sinusal sería la mejor estrategia para el control de los síntomas. A pesar de ello, e igual que para la población general sin insuficiencia cardíaca, no se ha demostrado que la estrategia de control del ritmo sea superior al control de la frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca y FA²⁹. Por ello la estrategia que se decida debe ser siempre individualizada. El control de la frecuencia puede ser más adecuado en algunos pacientes, especialmente aquellos con facilidad para el control de la frecuencia, con dificultad para mantener el ritmo sinusal a largo plazo y con buena tolerancia a las palpitaciones. Por el contrario, aquellos pacientes con mala tolerancia hemodinámica o clínica, y con dificultad para controlar la frecuencia cardíaca, pueden ser candidatos a control del ritmo.

Control de la frecuencia

Los *bloqueadores beta* son los fármacos de elección para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca. Los bloqueadores beta son preferibles a los *glucósidos digitálicos* debido a su efecto de corrección de la frecuencia durante el ejercicio y no sólo en reposo. En ocasiones, la combinación de digoxina y un bloqueador beta puede ser más eficaz que un único fármaco para el control de la frecuencia cardíaca en reposo. El tratamiento con bloqueadores beta, solos o combinados con

digoxina, se ha asociado a unas menores tasas de mortalidad comparadas con el tratamiento con la digoxina sola³⁰. Los *antagonistas del calcio no dihidropiridínicos* (diltiazem y verapamilo) controlan eficazmente la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, pero deben emplearse con precaución en pacientes con fracción de eyección deprimida, pues al reducir también la contractilidad del miocardio, podrían empeorar la insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, estos fármacos combinados con digoxina son más eficaces en el control de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio que la monoterapia con digoxina. En aquellos pacientes en que no se consiga controlar la frecuencia con la combinación bloqueadores beta y digoxina, se puede plantear el uso de *amiodarona*. La amiodarona se suele utilizar con el objetivo de controlar el ritmo y no se recomienda para el control de la frecuencia cardíaca a largo plazo. A pesar de ello, se puede considerar su uso en algunos pacientes de forma transitoria, especialmente ante episodios agudos de FA asociados a insuficiencia cardíaca³¹. La *dronedarona* debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Frecuencia cardíaca objetivo

El objetivo debe ser controlar la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio, pero lo que no está tan claro es cuál debe ser la frecuencia cardíaca a la que hay que llegar. En el estudio RACE II (que comparó estrategias de control estricto y control menos estricto de la frecuencia cardíaca en FA) un 10% de los pacientes con FA permanente tenían historia de insuficiencia cardíaca. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los objetivos principales del estudio³². A pesar de que no existe una evidencia sólida a favor de una u otra estrategia, parece razonable recomendar inicialmente un control menos estricto de la frecuencia. En aquellos pacientes que permanezcan muy sintom-

máticos a pesar de esta estrategia, un control más estricto de la frecuencia podría ser entonces una estrategia recomendada.

Control del ritmo

El éxito en el paso a ritmo sinusal y su mantenimiento a largo plazo dependen fundamentalmente del tiempo de evolución de la arritmia y de otros factores como el tamaño de la aurícula izquierda. La cardioversión eléctrica puede ser de elección ante un primer episodio de FA, pero en aquellos pacientes con episodios recurrentes de FA o cuando se produce una rápida recaída tras la cardioversión eléctrica, se debe plantear el empleo de fármacos. El antiarrítmico de elección (por su efectividad y perfil de seguridad) en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca es la *amiodarona*. La European Society of Cardiology no recomienda el uso de otros fármacos como la dronedarona o el dofetilide por su dudoso perfil de seguridad en estos pacientes³³. Los fármacos del Grupo IC (flecainida y propafenona) están contraindicados por un mayor riesgo de proarritmias y muerte súbita en estos pacientes. Finalmente, el sotalol debe emplearse con precaución por un posible incremento en el riesgo de *torsade de pointes*³⁴. Aunque la estrategia escogida sea el control del ritmo, es muy recomendable añadir también un fármaco bloqueador del nódulo auriculoventricular (de elección, un bloqueador beta) para así prevenir el control de la frecuencia ante la posible aparición de una respuesta ventricular rápida.

Embolismo y anticoagulación

La prevención del embolismo sistémico se aborda en el Capítulo 7, pero la presencia de insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica es, en sí misma, un factor de riesgo de accidente cerebrovascular y de tromboembolia, y en general está indicado el tratamiento con anticoagulantes orales cuando hay FA.

Bibliografía

1. Fuster V, Rydén 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.
2. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050-6.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selvy 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.
4. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
5. López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J; en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231-7.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476.
7. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373:739-45.
8. Atrial Fibrillation 10-year risk. The Framingham Heart Study. Disponible en: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/atrial.html>.
9. Leonard I Ganz. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation. UpToDate versión 19.3. Actualizado el 24 de agosto de 2011.
10. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, Shea MA, Ruskin JN, Macrae CA, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:630-8.
11. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000;140:878-85.

12. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol.* 1988;61:714.
13. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1996;77:96-8.
14. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2010;304:2263-9.
15. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:999.
16. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the «Holiday Heart»: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J.* 1978;95:555-62.
17. Van der Hooft CS, Heeringa J, Van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2117-24.
18. Gurwitz JH. NSAIDs and atrial fibrillation. *BMJ.* 2011;343:d2495.
19. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006-10.
20. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:789-95.
21. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920-5.
22. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:2D.
23. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2422-34.
24. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:197-204.

25. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;69:1570.
26. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695-703.
27. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1997-2004.
28. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(6 Suppl):VI102-10.
29. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-77.
30. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103:248-54.
31. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998;98:2574-9.
32. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-73.
33. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369.
34. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation.* 1996;94:2535.

CAPÍTULO II

Morbimortalidad y calidad de vida en la fibrilación auricular

JESÚS CASADO CERRADA* Y LUIS MANZANO ESPINOSA*

*Servicio de Medicina Interna, *Consulta Monográfica de Riesgo Vascular e Insuficiencia Cardíaca, Hospital del Henares, Madrid.*

***Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Vascular, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid.*

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica de hoy en día. Está estrechamente relacionada con la edad y la probabilidad de desarrollarla aumenta con la presencia de comorbilidades. En consecuencia, dado el progresivo envejecimiento de la población y el mejor tratamiento de las enfermedades cardíacas agudas, la expectativa es que su prevalencia se duplique en los próximos 30 años¹.

La presencia de esta arritmia va a implicar la existencia de una serie de condicionantes y alteraciones hemodinámicas que favorecerán la aparición de ciertas alteraciones fisiopatológicas. Estas alteraciones son las que en última instancia serán responsables del desarrollo de un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

De esta manera, la presencia de FA se asocia a un incremento de eventos cardioembólicos, fundamentalmente en el territorio arterial cerebral, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), reducción de la capacidad para el ejercicio, deterioro de la calidad de vida, incremento de hospitalizaciones e incluso aumento de la mortalidad (tabla I).

Tabla 1. Repercusión clínica de la fibrilación auricular

Evento clínico	Pacientes con FA
Mortalidad	Se duplica la mortalidad
Infarto cerebral	Se incrementa el riesgo de infarto cerebral. La gravedad del infarto cerebral en pacientes con FA es mayor, tanto en mortalidad como en déficits residuales
Hospitalizaciones	Se incrementan las hospitalizaciones, lo cual repercute en el deterioro de la calidad de vida
Calidad de vida	Detrimiento de la calidad de vida, alta tasa de ansiedad y depresión relacionada con intolerancia al ejercicio, sintomatología asociada y hospitalizaciones
Disfunción ventricular izquierda	Síntomas de bajo gasto, desarrollo de ICC y de miocardiopatía asociada a la taquiarritmia

FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Alteraciones hemodinámicas existentes en la fibrilación auricular

Como se comentará más adelante, la FA puede condicionar un cierto grado de deterioro funcional del ventrículo izquierdo, que normalmente vuelve a la normalidad una vez que se recupera el ritmo sinusal².

Hay diversos factores hemodinámicos que pueden contribuir a este deterioro funcional del ventrículo izquierdo, como son:

- Frecuencia ventricular rápida o excesivamente lenta.
- Ritmo irregular.
- Pérdida de la contractilidad auricular.
- Activación de vasoconstrictores neurohormonales como son la angiotensina II o la noradrenalina.

La influencia de la frecuencia ventricular rápida en el deterioro hemodinámico de los pacientes con FA adquiere unas dimensiones de mayor envergadura en pacientes que presentan disfunción previa del ventrículo izquierdo, como sucede en pacientes con ICC. También los pacientes con estenosis mitral son especialmente sensibles a una taquicardia excesiva ya que una reducción en el tiempo de la diástole reduce el tiempo de llenado del ventrículo izquierdo a través de la válvula estenótica³. Pero no sólo la taquiarritmia condiciona la aparición de sintomatología, también una frecuencia cardíaca excesivamente lenta puede condicionar la aparición de síntomas como mareo inespecífico, astenia, ortostatismo o incluso síncope.

La hipótesis de que un ritmo irregular por sí mismo, independientemente de la frecuencia ventricular, puede condicionar alteraciones hemodinámicas deletéreas está basada en estudios que ponen de manifiesto cómo un ritmo ventricular irregular condiciona un descenso en el volumen minuto cardíaco, una elevación de la presión venosa central y un incremento en la actividad nerviosa simpática, comparado con un ritmo ventricular regular con igualdad de frecuencia cardíaca⁴.

La contracción de la aurícula izquierda conduce a un incremento en la presión diastólica del ventrículo izquierdo y del volumen que el ventrículo izquierdo eyecta. Por ello, una pérdida en la contractilidad auricular tendrá como consecuencia un descenso en el volumen minuto del paciente con FA. Esto será particularmente

relevante en pacientes con alteración de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, así como en pacientes con estenosis mitral, ya mencionado previamente.

El deterioro funcional ventricular que presentan los pacientes con FA conduce a un incremento de la actividad de vasoconstrictores neurohormonales. Además de estos vasoconstrictores se incrementa la liberación de péptidos natriuréticos⁵, los cuales, mediante la activación de otros propéptidos y mecanismos neurohormonales, tienen su repercusión en los cambios sistémicos hemodinámicos.

Morbilidad de la fibrilación auricular

Disfunción ventricular izquierda

Las alteraciones hemodinámicas comentadas con anterioridad van a originar una disfunción ventricular izquierda, que puede conllevar la presencia de síntomas iniciales leves relacionados con la reducción del gasto cardíaco, desarrollo de ICC e, incluso, aparición de una miocardiopatía aguda dependiente de la taquicardia.

Semiológicamente, el paciente puede presentar hipotensión arterial, signos y/o síntomas de bajo gasto cardíaco (mareo, disnea y astenia), así como cierto grado de congestión pulmonar. Recientemente, la European Society of Cardiology⁶ ha establecido una clasificación cuantitativa de los síntomas que pueden atribuirse exclusivamente a FA (tabla 2). Estos síntomas son potencialmente reversibles, una vez que se restaura el ritmo sinusal o bien se consigue un adecuado control de la frecuencia cardíaca.

Tabla 2. Puntuación EHRA de síntomas relacionados con la fibrilación auricular

EHRA I	Sin síntomas
EHRA II	Síntomas moderados. La actividad diaria no se ve afectada
EHRA III	Síntomas severos. La actividad diaria se ve afectada
EHRA IV	Síntomas incapacitantes. Imposibilidad de realizar tareas de la vida diaria

EHRA: European Heart Rhythm Association.

Cuando la disfunción ventricular se perpetúa en el tiempo puede condicionar la aparición de ICC. La FA y la ICC coexisten con una alta frecuencia, de tal manera que la FA puede estar presente en un 10-50% de los pacientes con ICC^{7,8}. La variabilidad de asociación va a estar condicionada en parte por el grado funcional de la New York Heart Association (NYHA) y la gravedad de la ICC. Esta estrecha relación entre la ICC y la FA existe tanto para pacientes con disfunción sistólica como diastólica⁹. Es importante resaltar que cada una de ellas puede predisponer a la otra¹⁰, de manera que la ICC puede condicionar una mayor susceptibilidad a desarrollar FA y, por otra parte, la recuperación del ritmo sinusal o el control adecuado de la frecuencia cardíaca mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo¹¹⁻¹³.

Más controvertida es la influencia pronóstica de la FA en la evolución de la ICC, ya que los estudios publicados hasta hoy no han demostrado convincentemente que la FA sea un factor pronóstico independiente de mortalidad en pacientes con ICC.

Por último, hay que mencionar el hecho de que una taquicardia mal controlada y persistente en el tiempo puede condicionar el desarrollo específico de una miocardiopatía aguda, afectando a la función ventricular izquierda. Esta disfunción ventricular puede ser reversible si la frecuencia cardíaca acaba por controlarse. Entre los mecanismos que influyen en su desarrollo se encuentran el agotamiento miocárdico, la isquemia, una regulación anormal del calcio y cambios estructurales y funcionales que favorecen el remodelado miocárdico¹³.

Infartos cerebrales

La actividad auricular desorganizada ocasionará un deterioro en la función mecánica auricular que conduce a una estasis sanguínea. Esta situación incrementará el riesgo de desarrollar trombos, principalmente a la altura de la aurícula izquierda. Este efecto protrombótico se ve incrementado, además, debido a que en la FA están aumentados los niveles plasmáticos del factor Von Willebrand, que es un marcador de daño tanto endocárdico como endotelial¹⁴.

Por todas estas circunstancias, la mayor complicación de la FA es la aparición de eventos embólicos arteriales, de los cuales el infarto cerebral es el que tiene una mayor representación clínica. Los eventos embólicos arteriales en otras localizaciones tienen una menor representación clínica; se estima que representan en torno al 7%¹⁵.

La aparición de un infarto cerebral puede incrementarse hasta en 5 veces con respecto a pacientes no afectados por FA, y hasta uno de cada cinco infartos cerebrales se deben a FA como la principal causa fisiopatogénica. Los infartos cerebrales en pacientes con FA tienen una mortalidad superior a los provocados por otras

etiologías, y aquellos pacientes que sobreviven presentan mayores tasas de secuelas neurológicas y mayores tasas de recurrencia⁶. Se estima que la mortalidad asociada al ictus por FA es del 25% a los 30 días del evento, y del 50% a los 12 meses del mismo^{16,17}. Este incremento tanto de gravedad como de frecuencia puede deberse al mayor tamaño de las estructuras embolígenas.

Por otro lado, no hay que olvidar que, en contra de lo que se creía antiguamente, la FA paroxística confiere los mismos riesgos de infarto cerebral que la FA permanente, por lo cual en estos pacientes está indicada también la terapia con fármacos anticoagulantes¹⁶.

El riesgo de desarrollo de eventos embólicos en pacientes con FA dependerá de la existencia o no de valvulopatía, siendo mayor en aquellos pacientes que la presentan. Pero existen otros factores que incrementan el riesgo de embolismo en aquellos pacientes con FA no valvular.

En un intento de dar respuesta a estas cuestiones, se han publicado dos metaanálisis que han estudiado específicamente cuáles son los factores de riesgo para desarrollar un ictus en los pacientes con FA^{18,19}. En el primero de los estudios realizados, los antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio, el aumento de la edad, la hipertensión arterial y la cardiopatía estructural (disfunción ventricular izquierda o hipertrofia) fueron buenos factores predisponentes de ictus en sujetos con FA, mientras que la evidencia para la diabetes mellitus, el sexo y otras características clínicas fueron menos consistentes¹⁸. En el otro metaanálisis, el antecedente de ictus/ataque isquémico transitorio, el aumento de la edad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron los factores de riesgo independientes más importantes¹⁹. Con respecto a los hallazgos en el ecocardiograma transesofágico, los facto-

res pronósticos independientes de un ictus por FA fueron el eco-contraste espontáneo, la presencia de un trombo en la aurícula izquierda, las placas aórticas complejas y las velocidades bajas en la orejuela izquierda (≤ 20 cm/s).

Con el fin de intentar hacer una predicción sobre el desarrollo de eventos cardioembólicos en un paciente con FA, se han elaborado numerosos algoritmos de estratificación de riesgo basados en parámetros clínicos. Los algoritmos que hacen referencia al riesgo de eventos embólicos se centran en pacientes con FA no valvular, debido a que, como se ha comentado con anterioridad, cuando existe valvulopatía asociada, el riesgo de embolismo es muy alto, siendo innecesario que este sea estratificado.

El primero de estos algoritmos se desarrolló en 1995²⁰ y ha experimentado diferentes modificaciones a lo largo del tiempo; se conoce con el acrónimo de CHADS₂ (*Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [doubled]*). Se trata de una escala de puntuación en la que se asignan dos puntos a la historia de infarto cerebral o ataque isquémico transitorio, y un punto cuando el paciente tiene más de 75 años, es hipertenso, diabético o tiene insuficiencia cardíaca²¹.

El riesgo de eventos embólicos es de 0,5 eventos por cada 100 pacientes/año, con una puntuación en la escala de CHADS₂ de 0 comparada con 6,9 eventos por cada 100 pacientes/año con una puntuación CHADS₂ de 5 o 6²². Como consecuencia de lo expuesto, en aquellos pacientes cuya puntuación según la escala CHADS₂ sea mayor o igual a 2 estaría indicada la anticoagulación crónica.

Esta clasificación ha tenido recientemente una última modificación, la adición de factores de riesgo adicionales con el fin de precisar mejor la predicción de eventos embólicos. Esta nueva aproxima-

Tabla 3. Escala CHA₂DS₂-VASc para establecer el riesgo de infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Factor de riesgo	Puntuación
ICC/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
ACV/AIT/tromboembolismo	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Mujer	1
Puntuación total	9

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

ción recibe el acrónimo CHA₂DS₂-VASc²³ (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 [doubled], Diabetes, Stroke [doubled], Vascular disease, age 65-74, and sex category [mujer]*) (tabla 3). También utiliza un sistema de puntos donde se asignan dos puntos por antecedentes de infarto cerebral o edad mayor de 75 años. Se asignará un punto cuando el paciente tenga entre 65 y 74 años, sea hipertenso, diabético, tenga insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular (cardiopatía isquémica, ateromatosis aórtica complicada o bien enfermedad arterial periférica). De nuevo, en aquellos pacientes que, según la estratificación de la escala CHA₂DS₂-VASc, tengan dos o más puntos estaría indicada la anticoagulación. Cuando la puntuación sea de un punto, estaría indicada tanto la anticoagulación como la antiagregación. Por último, en los pacientes con 0

puntos se puede optar por antiagregar o no tratar con ningún tipo de terapia antitrombótica.

Según la European Society of Cardiology, se recomienda el uso de la escala CHADS₂ de manera sistemática, y en aquellos pacientes cuya puntuación sea 0 o 1, donde esta escala pierde sensibilidad, se aconseja usar la CHA₂DS₂-VASc.

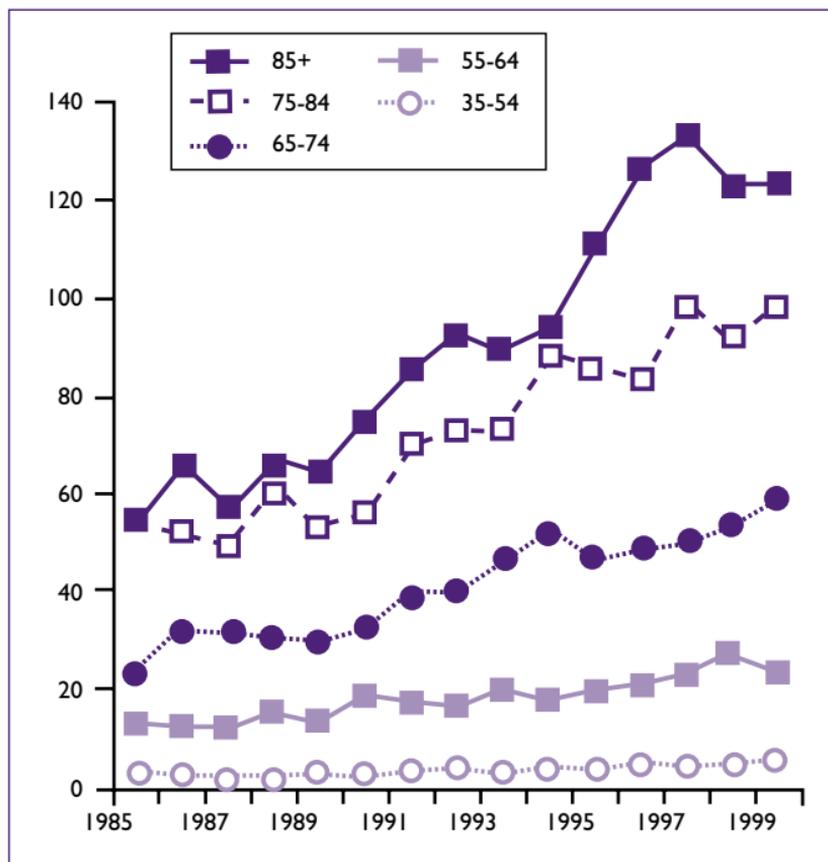
Dado que estas características clínicas pueden evolucionar a lo largo del tiempo, es fundamental que la estratificación del riesgo se haga de manera continua, ya que un paciente que inicialmente tenga un riesgo tromboembólico bajo con el paso del tiempo puede desarrollar, por ejemplo, hipertensión arterial y diabetes, incrementándose el riesgo de ictus de manera marcada, y pasando de no precisar anticoagulación en un principio a necesitarla.

Hospitalizaciones en pacientes con fibrilación auricular

Se estima que en la actualidad la FA es responsable de un tercio de todos los ingresos hospitalarios por taquiarritmias, por lo que se ha convertido en la arritmia más frecuente como causa de ingreso hospitalario. En los últimos años estamos presenciando un incremento progresivo de ingresos hospitalarios por esta patología, de tal forma que en el período comprendido entre 1985 y 1999 en Estados Unidos se ha triplicado el número de ingresos hospitalarios por FA en ambos sexos²⁴. En Europa, las cifras publicadas son similares²⁵. Esto condiciona un tremendo incremento en el gasto sanitario, ya que se estima que alrededor del 70% del gasto dedicado al tratamiento de los pacientes con FA se debe a las hospitalizaciones y los procedimientos intervencionistas²⁶.

El incremento progresivo en el número de ingresos hospitalarios en relación con la FA está condicionado por la edad de los pacien-

Figura 1. Prevalencia en función de la edad de hospitalizaciones por fibrilación auricular en adultos mayores de 35 años en el periodo comprendido entre los años 1985 y 1999 en Estados Unidos.



tes, ya que, como se puede apreciar en la figura 1, son predominantemente los pacientes de edad más avanzada los que están experimentando de manera dramática un incremento en el número de ingresos por esta patología, mientras que los pacientes con menor edad mantienen a lo largo del tiempo una estabilidad en las tasas de ingreso.

Las causas principales de ingreso en estos pacientes estarán relacionadas con el desarrollo de síndrome coronario agudo, descompensación de ICC, complicaciones tromboembólicas y manejo agudo de la taquiarritmia²⁴. De hecho, hay que tener en cuenta que la ICC es uno de los motivos principales de ingreso hospitalario hoy en día en nuestro sistema de salud, y entre los principales causantes de descompensación de ICC se encuentra la FA con un mal control de frecuencia cardíaca.

En definitiva, la FA es una causa tremendamente importante de ingresos hospitalarios y la tendencia es que estos se incrementen de forma progresiva, de manera que algunos estudios estiman en 3 millones de sujetos la población en Estados Unidos que padecerá FA en 2020, con el consiguiente aumento de los ingresos hospitalarios, y que esa cifra se elevará a 5,6 millones en 2050¹. Sin embargo, puede que con el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos se altere de manera significativa esta tendencia en un futuro próximo. En particular, los procedimientos quirúrgicos, las técnicas de ablación con catéter, los dispositivos implantables y las técnicas híbridas pueden modificar la historia de esta enfermedad, consiguiendo mantener el ritmo sinusal de forma más constante, evitando recurrencias y, por lo tanto, la morbilidad y los reingresos hospitalarios.

Deterioro cognitivo en pacientes con fibrilación auricular

Ya se ha comentado anteriormente cómo la FA condiciona la aparición de infartos cerebrales. Y son precisamente los infartos cerebrales los que pueden conducir a un progresivo deterioro cognitivo y al desarrollo de demencia vascular. Sin embargo, no es necesario que exista un infarto cerebral establecido para que la FA y el deterioro cognitivo estén relacionados. Esta afirmación

se basa en los resultados de algunos estudios observacionales, que han puesto de manifiesto cómo pequeños infartos cerebrales o “silentes” producidos a lo largo del tiempo pueden conducir a un progresivo deterioro de las facultades cognitivas²⁷. De hecho, estas microembolizaciones subclínicas son las que parecen tener una mayor trascendencia en el desarrollo de la demencia vascular. La mayor presencia de estas microembolizaciones de origen cardíaco en los pacientes con FA estarían condicionadas por los mecanismos previamente expuestos de alteraciones en la hemostasia, daño endotelial, disfunción plaquetaria y disfunción ventricular. Se estima que hasta en un 30% de los pacientes con FA se pueden detectar microembolias cerebrales cuando se utiliza el Doppler transcraneal²⁸.

El hecho de que la FA sea una patología dependiente de la edad tiene una enorme trascendencia en el apartado del deterioro cognitivo. Dicho deterioro va a tener una repercusión vital de mayor o menor intensidad en función de la “reserva neurogénica” existente, la cual va a estar condicionada en gran medida por la edad y la comorbilidad neurológica del paciente. En este sentido, se ha demostrado una relación entre la progresión del deterioro neurológico en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la existencia de FA²⁹.

Mortalidad de la fibrilación auricular

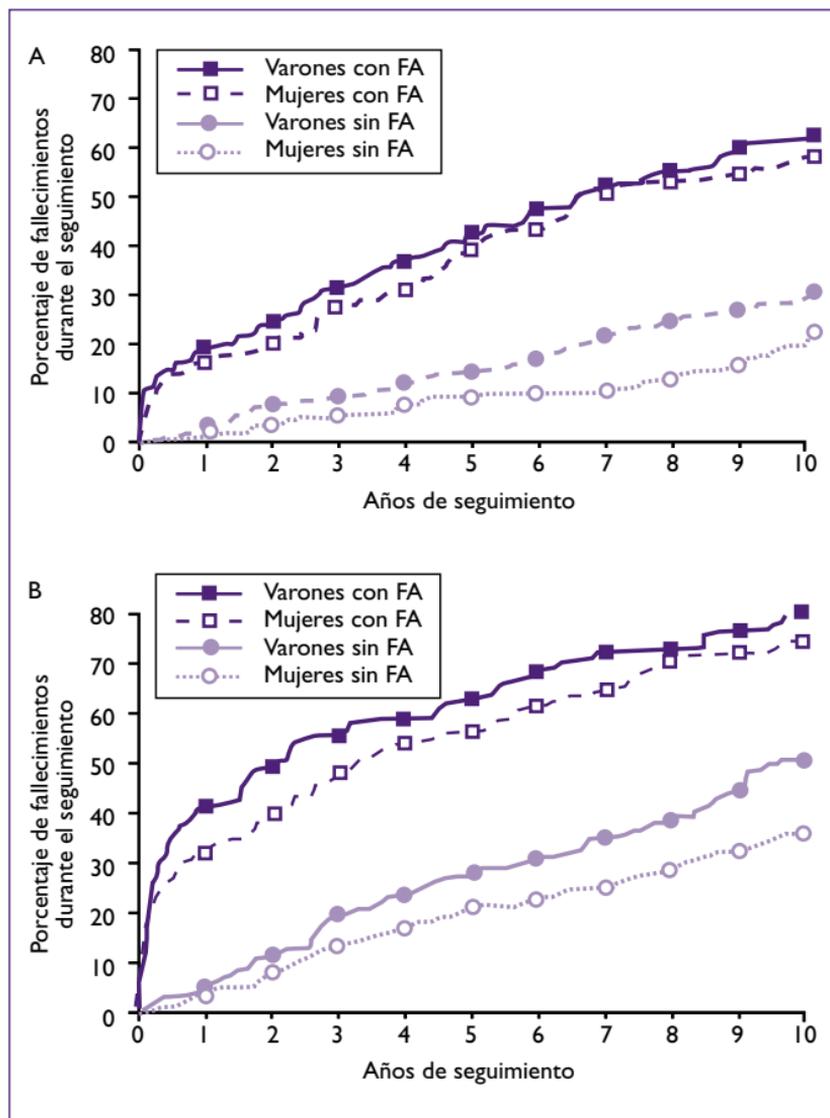
Diferentes estudios epidemiológicos han investigado el impacto de la FA sobre la mortalidad. Probablemente el más relevante sea el estudio de Framingham³⁰, en el que se evaluó a pacientes con FA durante 40 años de seguimiento. Sobre 5.209 sujetos con edades comprendidas entre los 55 y los 94 años, 621 desarrollaron FA, a los cuales se les pudo efectuar el seguimiento por períodos

prolongados. Mediante un análisis de regresión logística y luego de un ajuste por edad, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio, ICC, enfermedad valvular y accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, se concluyó que la FA fue un marcador independiente de mayor mortalidad, con una *odds ratio* (OR) de 1,5 en hombres y de 1,9 en mujeres. Al cabo de un año, la mortalidad de los pacientes con FA es significativamente mayor en pacientes que presentan esta arritmia, en comparación con los que no presentan FA: la mortalidad total aumenta en los hombres del 5,9 al 17,9% y en las mujeres, del 5,1 al 14,8% (fig. 2). A su vez, la mortalidad por cardiopatía coronaria aumenta en los hombres del 1,7 al 6,4% y en las mujeres, del 0,8 al 3,1%.

Resultados de estudios más recientes confieren a la FA un significado pronóstico similar. En el estudio SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*)³¹, los pacientes con disfunción ventricular izquierda y FA tuvieron un riesgo incrementado de mortalidad y de progresión de la ICC. Los pacientes con FA comparados con los que estaban en ritmo sinusal tuvieron una mayor mortalidad por cualquier causa (34% frente a 23%; $p < 0,001$) y muerte atribuida a ICC (16,7% frente a 9,4%; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, la FA se asoció de manera significativa con una mayor mortalidad de cualquier causa (riesgo relativo: 1,34).

Pero teniendo en cuenta la elevada comorbilidad que rodea a la FA, sobre todo a nivel cardiogénico, es posible que esta puede influir de forma considerable en la mortalidad propiamente atribuida a la FA. Para esclarecer este dilema, en el estudio Framingham se analizó la relación temporal entre la FA y la ICC y su influencia sobre la mortalidad¹⁰; se comprobó que, en los pacientes con FA, el desarrollo posterior de ICC se asociaba con un incremento en la mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 2,7 y 3,1, respectivamente, para

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la mortalidad atribuida a la fibrilación auricular (FA) según los resultados de estudio Framingham en pacientes de entre 55 y 74 años (A) y entre 75 y 94 años (B).



hombres y mujeres). Por otro lado, en los pacientes con ICC que desarrollaron FA se observó un incremento en la mortalidad (HR: 1,6 y 2,7). Se concluyó que los pacientes con FA o con ICC, que subsecuentemente desarrollan la otra condición, tienen un peor pronóstico. Asimismo, se demostró que en los pacientes de edad avanzada con ICC y FA la mortalidad se incrementó en un 52% a los 4 años.

Por otro lado, varios grupos han investigado el efecto sobre la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que desarrollan FA. En el estudio GUSTO-III³², el desarrollo de FA o *flutter* auricular después de un IAM aumentó el riesgo de muerte (OR: 1,63; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,31-2,02). En el estudio OACIS³³ (*Osaka Acute Coronary Insufficiency Study*) se demostró que la FA era un factor pronóstico independiente de mortalidad a un año en pacientes con IAM a quienes se les había efectuado una angioplastia coronaria dentro de las 24 h del diagnóstico.

Calidad de vida en pacientes con fibrilación auricular

El deterioro en la calidad de vida de los pacientes con FA es una realidad que no admite lugar a dudas. Sin embargo, en comparación con otros aspectos relacionados con la FA, la repercusión sobre la calidad de vida ha recibido una menor atención, y son escasos los estudios que han tratado de evaluar de manera específica esta cuestión.

Con la finalidad de intentar arrojar algo de luz a este asunto Thrall et al³⁴ realizaron una revisión sistemática, poniendo de manifiesto cómo los pacientes con FA tienen un detrimento considerable en

su calidad de vida cuando se les compara no sólo con pacientes sanos, y por lo tanto sin FA, sino también con pacientes con otras cardiopatías.

Existen muchos condicionantes que van a influir en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes afectados de FA. Entre los que tienen una mayor relevancia están, sin lugar a dudas, el detrimento en la tolerancia al ejercicio y la imposibilidad de desarrollar actividades que hasta entonces podían realizar. Por otro lado, incluso cuando los pacientes recuperan el ritmo sinusal no están exentos de entrar de nuevo en FA, condicionando de manera repetitiva una situación de estancamiento en su actividad habitual. Es por ello que esta situación genera un alto nivel de ansiedad e incluso depresión. Se ha descrito cómo hasta un tercio de los pacientes con FA presentan esta situación afectiva, y tanto la ansiedad como la depresión han demostrado ser fuertes factores predisponentes del detrimento de la calidad de vida, al igual que sucede en otras enfermedades cardiovasculares como el IAM³⁵.

La repercusión en la calidad de vida que pueda tener una estrategia de control del ritmo o de frecuencia en la FA es controvertida. Existen estudios que demuestran cómo la estrategia enfocada a controlar la frecuencia incrementa en mayor medida la calidad de vida que la estrategia de control del ritmo³⁶⁻³⁸. Sin embargo, estudios más recientes, como el AFFIRM, no han evidenciado modificaciones en la calidad de vida en función de la estrategia utilizada³⁹.

En definitiva, la FA representa una patología con un amplio espectro de manifestaciones clínicas asociadas, y es la embolia cerebral la cara más visible y temida. Otras manifestaciones son más silentes, pero pueden tener como consecuencia un detrimento considerable en la calidad de vida de los pacientes. Es por ello

que una adecuada valoración integral, no sólo de la sintomatología que puedan presentar los pacientes, sino también de su riesgo de hemorragia, y las indicaciones de terapia antitrombótica pueden paliar en gran medida la repercusión clínica que esta taquiarritmia puede acarrear.

Bibliografía

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault 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. Rodman T, Pastor BH, Figueroa W. Effect on cardiac output of conversion from atrial fibrillation to normal sinus mechanism. *Am J Med*. 1966;41:249-52.
3. Nicod P, Hillis LD, Winniford MD, Firth BG. Importance of the "atrial kick" in determining the effective mitral valve orifice area in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 1986;57:403-7.
4. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996;78:1433-7.
5. Hornestam B, Hall C, Held P, Carlsson T, Falk L, Karlson BW, et al. N-terminal proBNP in acute atrial fibrillation: a biochemical marker of atrial pressures but not a predictor for conversion to sinus rhythm. Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial group. *Am Heart J*. 1998;135:1040-4.
6. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369.
7. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los Servicios de Medicina Interna. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605-10.
8. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2D.

9. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1636-40.
10. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920-5.
11. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;69:1570-5.
12. Kieny JR, Sacrez A, Facello A, Arbogast R, Bareiss P, Roul G, et al. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1992;13:1290-4.
13. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:790-6.
14. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Prognostic value of plasma Von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:3141-5.
15. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110:1042-5.
16. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27:1760-4.
17. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005;36:1115-9.
18. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295-304.
19. Stroke in a working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-54.

20. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from 5 randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-57.
21. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
22. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE, ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:810.
23. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
24. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation.* 2003;108:711-6.
25. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J.* 2001;22:693-701.
26. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jönsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10:403-11.
27. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* 2008;29:2125-32.
28. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12:192-6.
29. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;69:1850-8.
30. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impacto de la fibrilación auricular en el riesgo de muerte: el Framingham Heart Study. *Circulación.* 1998;98:946-52.
31. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality

- and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695-703.
32. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J.* 2000;140: 878-85.
 33. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2003;92:1150-4.
 34. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006;119:448 e1-e19.
 35. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2007;132:1259-64.
 36. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1690-6.
 37. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH; Pharmacological Intervention In Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results of a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2003;24:1430-6.
 38. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, et al. for the RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:241-7.
 39. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149:112-20.

CAPÍTULO III

Fibrilación auricular: control del ritmo o control de la frecuencia

AGUSTÍN URRUTIA DE DIEGO

*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Departamento de Medicina, Universidad Autónoma, Barcelona.*

Introducción

En el momento de valorar el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), junto a la decisión de la necesidad de anticoagulación se nos plantea otra gran decisión, como es la de elegir entre el control del ritmo, con la reversión a ritmo sinusal (RS) mediante cardioversión eléctrica o farmacológica, o el control de la frecuencia cardíaca, administrando fármacos que controlen la respuesta ventricular.

A los clínicos se nos hace difícil admitir que la recuperación de una situación fisiológica normal, como es el RS, no sea más ventajosa que permitir que se mantenga una situación anómala, como es la FA. Hay estudios que demuestran que el RS puede tener ventajas de supervivencia respecto a la FA, pero estas se llegan a perder muy posiblemente por los efectos nocivos que conlleva el empleo de los fármacos actualmente disponibles, para lograr que el paciente se mantenga en RS y no recaiga en FA¹. Y en contra de esta idea de la ventaja del mantenimiento del RS están importantes estudios (AFFIRM y RACE) que han com-

parado la evolución de los dos tipos de estrategias terapéuticas, la reversión a RS o el mantenimiento de la FA controlando la frecuencia ventricular media, y que han demostrado que no hay diferencias significativas entre las dos estrategias ni en mortalidad ni en morbilidad^{2,3}. Además de estos dos grandes ensayos ya comentados, otras pruebas (STAF, HOTCAFE, J-RHYTHM)⁴⁻⁶ tampoco han encontrado diferencias entre las dos estrategias en la consecución de diversos objetivos, fundamentalmente mortalidad y morbilidad, pero también alivio sintomático, eventos tromboembólicos o hemorragias, pudiendo concluirse con seguridad que ambas estrategias son similares. Esta semejanza de eficacia de las dos estrategias se ha demostrado también con pacientes con FA e insuficiencia cardíaca (IC)⁷.

Con todo ello disponemos de las dos posibilidades de tratamiento y deberemos elegir la más adecuada para cada enfermo, elección que estará influenciada por el tipo de FA —es decir, si es paroxística, persistente o persistente de larga duración—, por otras consideraciones importantes, como la edad del paciente, su situación funcional, sus comorbilidades o las características morfológicas de las aurículas, y, además, por la opinión del paciente, una vez informado, dada la potencial morbilidad asociada tanto con la FA como con su tratamiento.

Tratamiento de la fibrilación auricular en situación aguda

En esta situación la gravedad de los síntomas derivados de la FA nos puede llevar a la decisión de restaurar de forma rápida el RS (en los pacientes gravemente comprometidos) o a decidir a controlar, también de forma rápida, la frecuencia cardíaca (en la mayoría de los otros pacientes)⁸.

Una frecuencia ventricular muy rápida puede causar inestabilidad hemodinámica, por lo que es necesario frenarla. Si el paciente está estable, esto se puede lograr con medicación oral, como bloqueadores beta, digoxina o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, en los pacientes con buena función ventricular. Si la situación es más comprometida se puede administrar por vía intravenosa bloqueadores beta o verapamilo, si la función ventricular es buena, que enlentecen rápidamente la conducción a través del nódulo auriculoventricular (AV). En los pacientes con insuficiencia cardíaca también se puede emplear la digoxina. En esta situación aguda sería recomendable lograr mantener una frecuencia media de entre 80 y 100 lat./min. También se puede emplear amiodarona en algunos pacientes, sobre todo en los que tienen una mala función ventricular o en los que esta no es conocida. Las características más importantes de estos fármacos se exponen en la tabla I y se comentarán en el apartado del control de la frecuencia cardíaca en la FA crónica.

En los pacientes gravemente comprometidos, en los que permanecen sintomáticos a pesar del intento de controlar su frecuencia cardíaca o en los pacientes en los que hayamos decidido que es conveniente lograr el RS, nos plantearemos la cardioversión, eléctrica o farmacológica.

La *cardioversión eléctrica* parece preferible en la mayoría de los pacientes con un primer episodio detectado de FA, especialmente los pacientes más jóvenes, en los que la arritmia es de reciente aparición y el riesgo de recidiva parece ser pequeño. Los pacientes con FA de más de 48 h, de duración desconocida, o de menos de 48 h, con estenosis mitral o con antecedentes de tromboembolismo pueden tener trombos en la aurícula que podrían embolizar, y en dichos pacientes la cardioversión debe retrasarse hasta que el paciente haya sido anticoagulado y haya alcanzado niveles ade-

Tabla 1. Fármacos para el control de la frecuencia cardíaca

Fármaco	Administración intravenosa (i.v.)	Dosis oral habitual de mantenimiento
Bloqueadores beta		
Metoprolol	2,5-5 mg i.v. En 2 min; máximo 3 dosis	100-200/día (liberación prolongada)
Bisoprolol	No disponible	2,5-10 mg/día
Atenolol	No disponible	25-100 mg/día
Carvedilol	No disponible	3,125-25 mg/12 h
Nebivolol	No disponible	2,5-10 mg/día
Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos		
Verapamilo	0,0375-0,15 mg/kg/i.v. en 2 min	40 mg cada 12 h hasta 360 mg (liberación prolongada)/día
Diltiazem	No disponible	60 mg/8 h a 360 mg (liberación prolongada)/día
Digitálicos		
Digoxina	0,5-1 mg	0,125-0,5 mg/día
Otros		
Amiodarona	5 mg/kg en 1 h y 50 mg/h de mantenimiento	10-200 mg/día

cuados (*International Normalized Ratio* [INR] 2,0 a 3,0) durante 3 a 4 semanas, o durante menos tiempo si la ecocardiografía transesofágica ha excluido trombos en la aurícula o la orejuela. La anticoagulación se debe mantener durante al menos un mes después de la cardioversión para evitar la formación de nuevos trombos y

*Tabla 2. Indicaciones de cardioversión eléctrica en la fibrilación auricular***Tratamiento útil y efectivo**

FA mal tolerada

Pacientes con FA paroxística (< 48 h), si no hay reversión espontánea a RS o ha fallado la CV farmacológica

Pacientes con FA persistente (> 48 h)

Pacientes con FA de duración desconocida

No válido y potencialmente peligroso

Pacientes con FA crónica en los que varios intentos de CV eléctrica para restablecer el RS han fallado o después de un éxito inicial han presentado recaídas a corto plazo

CV: cardioversión; FA: fibrilación auricular; RS: ritmo sinusal.

Adaptada de Israel et al⁹.

su posible embolización. La cardioversión está indicada en pacientes hemodinámicamente inestables, un escenario en el que la FA es generalmente de corta duración⁹ (tabla 2). Entre las indicaciones de la cardioversión eléctrica se encuentran, entre otras, la FA mal tolerada, la FA paroxística (< 48 h) y los pacientes con incapacidad para controlar adecuadamente la frecuencia cardíaca. En ocasiones es el paciente el que, por sus preferencias y si no hay contraindicación, puede inclinar la decisión hacia la cardioversión¹⁰.

La cardioversión eléctrica tiene mayor eficacia y un bajo riesgo de proarritmia. La descarga de la cardioversión eléctrica se sincroniza con la onda R para evitar un shock si la descarga ocurriera en la fase vulnerable de la onda T; de este modo se reduce la probabilidad de inducción de fibrilación ventricular. En la mayoría de los pacientes, el procedimiento puede realizarse con seguridad en

régimen ambulatorio. Para la comodidad y seguridad del paciente es necesaria la administración de sedación o anestesia. El uso de desfibriladores de onda bifásica ha demostrado siempre ser más eficaz en la conversión de la FA a RS¹¹.

La frecuencia de éxito con cardioversión eléctrica externa oscila entre el 65 y el 90%¹². El factor más importante en el éxito inmediato es la duración de la arritmia. Otros factores que pueden influir son el peso del paciente y la presencia de enfermedad pulmonar, que pueden afectar a la impedancia transtorácica. Para algunos autores, el tamaño de la aurícula izquierda se relaciona con la tasa de éxitos de la recuperación del RS¹³, pero para otros está más relacionado con el mantenimiento del RS que con el éxito inmediato de la cardioversión.

Las complicaciones derivan sobre todo de eventos tromboembólicos (riesgo del 1-2% si se ha procedido correctamente en la pauta de anticoagulación), quemaduras, arritmias, sobre todo en presencia de hipopotasemia, intoxicación digitálica o una mala sincronización y las derivadas de la sedación o la anestesia.

La *cardioversión farmacológica* es menos exitosa que la eléctrica, pero no requiere sedación ni anestesia y puede facilitar la elección del antiarrítmico para prevenir las recurrencias. La mayoría de los pacientes sometidos a cardioversión farmacológica necesitan supervisión médica continua y monitorización electrocardiográfica durante la perfusión y un período posterior (aproximadamente la mitad de la vida media del fármaco), controlando la duración del QRS, y se deberá suspender la infusión si se ensancha más de un 50% de su valor basal. El efecto secundario más importante es el riesgo de proarritmia, que incluye taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular; este riesgo prácticamente no se presenta en los pacientes sin enfermedad cardíaca^{8,9}. En la tabla 3

se exponen los fármacos disponibles para la cardioversión con sus dosis y sus posibles complicaciones.

Antes de instituir el tratamiento con flecainida o propafenona, debe lograrse el control de la frecuencia con un bloqueador del nódulo AV (bloqueador beta, diltiazem o verapamilo) o digoxina, en caso de que el paciente tenga IC o hipotensión, debido a la posible aparición de un *flutter* auricular que puede estar asociado con conducción 1:1 a través del nódulo AV y producir una frecuencia ventricular muy rápida.

No parece haber grandes diferencias en la capacidad de conversión de los fármacos comentados, por lo que, en los pacientes con aparición reciente de FA (< 48 h) en los que se decida la cardioversión farmacológica, esta se puede intentar con propafenona o flecainida (cuando no exista cardiopatía estructural) o amiodarona, cuando la haya⁸. La tasa de conversión esperada es de aproximadamente el 50% a los 15-20 min. La flecainida debe evitarse en pacientes con enfermedad arterial coronaria y la propafenona debe evitarse, asimismo, en pacientes con coronariopatía; se administrará con precaución si hay insuficiencia hepática o si se ha producido *flutter* auricular intermitente. El sotalol, otros bloqueadores beta o el verapamilo no han demostrado eficacia clínica para la reversión a RS y ya es bien conocida la incapacidad de la digoxina para acabar con la FA⁹.

Para pacientes muy sintomáticos con episodios de FA recurrentes (entre una al mes y una al año), en el momento en que aparezcan los síntomas se puede emplear la modalidad conocida como “píldora de bolsillo”, consistente en la toma oral de propafenona o flecainida cuando el paciente nota la aparición de los síntomas. En un estudio de tamaño medio, la propafenona (450-600 mg) o la flecainida (200-300 mg) administradas por vía oral fuera del

Tabla 3. Fármacos y dosis para la conversión de la fibrilación auricular

Fármaco	Dosis	Dosis de mantenimiento
Amiodarona	5 mg/kg i.v. en 1 h	50 mg/h
Flecainida	2 mg/kg i.v. en 10 min o 200-300 mg. p.o.	No disponible
Propafenona	2 mg/kg i.v. en 10 min o 450-600 mg p.o.	
Vernakalant*	3 mg/kg i.v. en 10 min	Segunda perfusión de 2 mg/kg i.v. en 10 min después de 15 min de reposo

*El vernakalant ha sido aprobado recientemente en Europa para la conversión rápida de la pacientes quirúrgicos y de 7 días o menos en caso de pacientes no quirúrgicos¹⁴.

IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NYHA: New York Heart Modifieda de European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic

hospital obtuvieron buenos resultados (95%) y con buen perfil de seguridad (sólo 1 de 156 episodios se convirtió en un flutter auricular)¹⁵. No obstante, antes de instaurar este tratamiento de forma ambulatoria, los enfermos deberían haber realizado una prueba en régimen hospitalario.

Tratamiento a largo plazo de la fibrilación auricular

A la hora de decidir qué estrategia tomar al enfrentarnos a los pacientes con FA de larga duración, nos volveremos a plantear si es suficiente con el mantenimiento de la frecuencia cardíaca o el

(de aparición reciente) a ritmo sinusal

Efectos secundarios y contraindicaciones

Flebitis, hipotensión

Contraindicado en pacientes con cardiopatía estructural. Puede prolongar el QRS y el intervalo QT. Puede aumentar la frecuencia ventricular al convertir la arritmia en un *flutter* con conducción 1:1

Contraindicado en pacientes con cardiopatía estructural. Puede alargar el QRS. Enlentecerá la frecuencia ventricular pero puede aumentarla al convertir la arritmia en un *flutter* con conducción 1:1

Contraindicado en pacientes con hipotensión, insuficiencia NYHA III y IV, intervalo QT prolongado y en síndrome coronario agudo (incluido IAM) dentro de los últimos 30 días

Corregir hipopotasemia. Precaución en antecedentes de ICC. No recomendado en pacientes con estenosis valvular significativa y cardiopatía estructural

fibrilación auricular de aparición reciente con una duración igual o inferior a 3 días en caso de

Association.

Surgery, Camm et al.

paciente obtendría ventajas en cuanto a mejoría de la morbimortalidad y la calidad de vida optando por la estrategia de control del ritmo.

Por lo general, todos los pacientes necesitan controlar la frecuencia cardíaca. La decisión de qué pacientes necesitan la estrategia de controlar el ritmo se ha de individualizar.

Si el control de la frecuencia no consigue el alivio sintomático, o si la FA causa hipotensión o desencadena una IC, podemos plantearnos la necesidad de restaurar el RS. Por el contrario, el alivio sintomático logrado con el control de la frecuencia cardíaca puede convencer al clínico de que esta es la actitud idónea. Sin

Tabla 4. Puntuación EHRA para la valoración de los síntomas asociados con la fibrilación auricular

EHRA I	Sin síntomas
EHRA II	“Síntomas leves”: sin afectación de las actividades diarias normales
EHRA III	“Síntomas graves”: afectación de las actividades diarias normales
EHRA IV	“Síntomas incapacitantes”: las actividades diarias normales se han de suspender

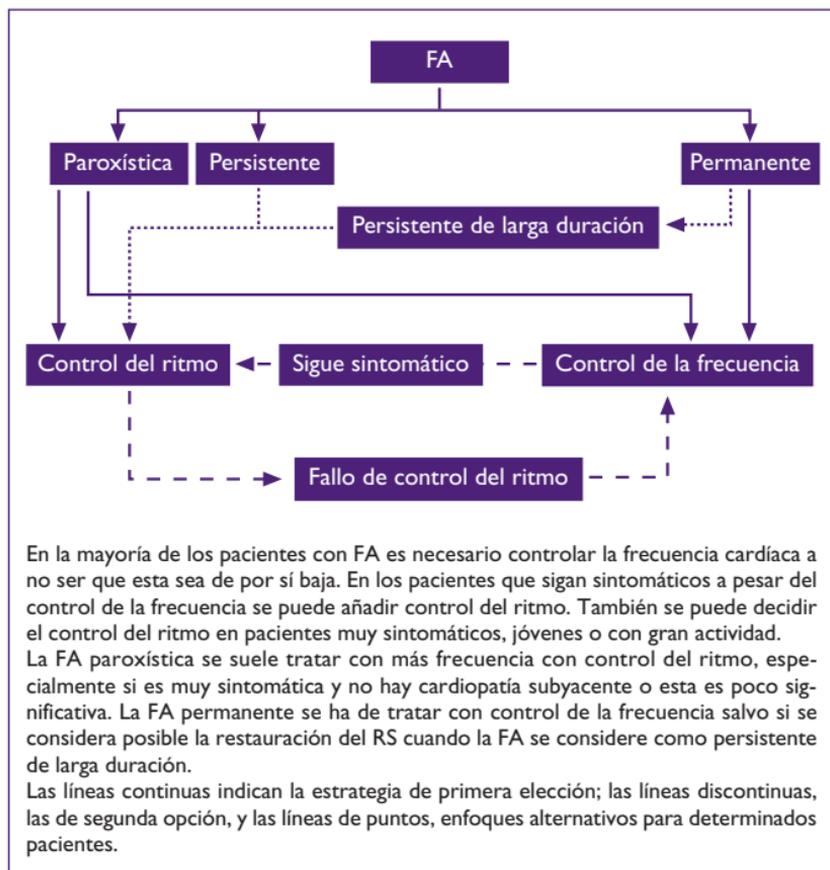
EHRA: European Heart Rhythm Association.

embargo, es probable que exista una ventana de oportunidad para el mantenimiento del RS, sobre todo en las fases iniciales de la FA (considerando los datos de AFFIRM¹) y en pacientes con posibilidades de mantener el RS.

Determinantes importantes a la hora de decidir si merece la pena una estrategia de control del ritmo son la valoración del clínico de la afectación que la FA pueda suponer a largo plazo, los síntomas relacionados con la arritmia (para lo cual nos podemos ayudar de la clasificación de la EHRA, expuesta en la tabla 4), además de los factores que influyen en el mantenimiento del RS una vez recuperado, como son la duración de la FA, una edad avanzada, cardiopatías asociadas graves, otras comorbilidades y el tamaño de la aurícula izquierda (fig. 1). En la tabla 5 se exponen una serie de recomendaciones sobre la estrategia terapéutica que debe elegirse en los pacientes con FA¹⁶⁻²¹.

Aunque la calidad de vida es peor en los pacientes con FA que en controles sanos²², ni en el ensayo AFFIRM³, ni en el RACE², ni en el

Figura 1. Algoritmo para la decisión de elegir entre control del ritmo o control de la frecuencia. FA: fibrilación auricular. Adaptada de European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm et al⁸.



PIAF²³ se encontraron diferencias en la calidad de vida cuando se compararon ambas estrategias.

Ni la mortalidad ni la aparición de IC fue diferente entre los grupos que se trataban con control de la frecuencia y los tratados con control del ritmo en los ensayos AFFIRM, RACE o AF-CHF^{2,3,7}, y aunque

Tabla 5. Recomendaciones sobre la estrategia terapéutica a elegir en pacientes con fibrilación auricular de larga duración

Recomendaciones	Clase	Nivel	Referencia
Control de la frecuencia como primera opción en ancianos con FA y síntomas leves (EHRA I)	I	A	Van Gelder et al ² , Wyse et al ³ , Roy et al ⁷
Se ha de mantener el control de la frecuencia si se decide la opción de control del ritmo para asegurar un buen control de la frecuencia si hay recurrencias de la FA	I	A	Van Gelder et al ²
Control del ritmo en un paciente con FA sintomática (EHRA ≥ 2) a pesar de un control adecuado de la frecuencia	I	B	Hsu et al ¹⁶ , Kirchhof et al ¹⁷ , Singh et al ¹⁸ , Khan et al ¹⁹ , Wilber et al ²⁰
Control del ritmo en pacientes con descompensación de su cardiopatía por la FA para la mejora de los síntomas	Ila	B	Hsu et al ¹⁶ , Khan et al ¹⁹ , Wilber et al ²⁰ , Talajic et al ²¹
Control del ritmo como primera opción en pacientes jóvenes sintomáticos en los que no se ha descartado la ablación	Ila	C	
Considerar control del ritmo en pacientes con FA secundaria a un desencadenante o a un sustrato claro que se ha corregido (hipertiroidismo, isquemia)	Ila	C	

FA: fibrilación auricular; EHRA: European Heart Rythm Association.

Clases de recomendaciones. Clase I: evidencia o acuerdo general de que un tratamiento determinado o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo; Clase II: evidencia conflictiva y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad/eficacia de un tratamiento o procedimiento determinado; Clase III: el peso de la evidencia u opinión está a favor de la utilidad/eficacia; Clase IIb: la utilidad/eficacia está peor establecida por la opinión/evidencia; Clase III: evidencia o acuerdo general de que un tratamiento o procedimiento determinado no son útiles/efectivos, y en algunos casos pueden ser peligrosos.

Niveles de evidencia. A: datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis; B: datos derivados de un solo ensayo clínico aleatorizado o de grandes ensayos no aleatorizados; C: consenso de opinión de los expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos o registros.

hay subestudios del RACE y estudios con evaluación de pacientes tratados con ablación mediante catéter que sugieren que la función del ventrículo izquierdo puede deteriorarse menos o incluso mejorar con tratamiento de control del ritmo^{17,18} (resultados no confirmados por resultados de estudios ecocardiográficos del AFFIRM), la decisión de elegir una u otra estrategia fundamentándose en este motivo debe ser individualizada según las características de cada paciente, y este argumento no nos parece que haya de tener peso en la decisión de la estrategia que elegir. Por otra parte, sí parece que las hospitalizaciones son menores con la elección de control de la frecuencia, como así se evidencia a partir de los resultados de un reciente metaanálisis²⁴.

Con todo ello tenemos la sensación de que hay una discordancia entre el efecto nocivo de la presencia de la FA sobre la evolución de los pacientes con esta arritmia en comparación con los que están o se logran mantener en RS y la falta de diferencias en los ensayos que comparan la estrategia de control del ritmo con la de control de la frecuencia^{2,3,7}. La clave de la explicación puede estar en dos puntos: en primer lugar, es la cardiopatía causante de la aparición de la FA, el determinante más importante de la evolución y no la propia FA; en segundo lugar, la falta de medios para mantener, sin efectos secundarios importantes, a los pacientes en RS es lo que puede contrarrestar los posibles efectos beneficiosos del mantenimiento en RS.

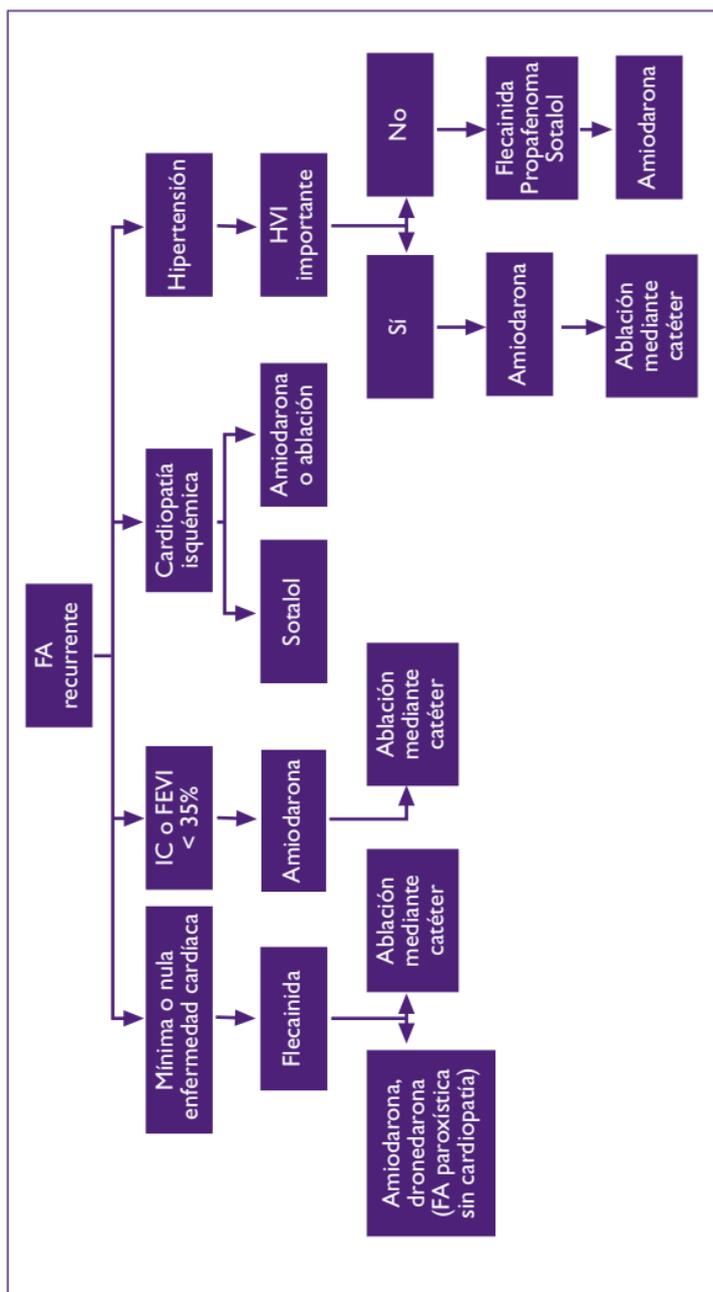
Podemos concluir, por tanto, que la estrategia de control de la frecuencia es la opción razonable en los ancianos en los que los síntomas relacionados con la FA se consideran aceptables (puntuación EHRA de I). Por otra parte, hemos de tener en cuenta que, si bien la estrategia de control del ritmo es eficaz para mejorar los síntomas, la consecución del RS no significa que cese la necesidad de mantener la anticoagulación, la necesidad de control de la frecuencia o el tratamiento de la cardiopatía subyacente.

Cuando la elección de la estrategia sea la de revertir a RS y ni la cardioversión eléctrica ni la farmacológica hayan sido suficientes para lograrlo, disponemos de varios métodos alternativos para mantener el RS en los pacientes que son refractarios al tratamiento convencional, incluyendo la cirugía y la ablación por radiofrecuencia mediante catéter. De estos enfoques, la ablación por catéter de la aurícula izquierda (aislamiento de las venas pulmonares mediante radiofrecuencia) es objeto de creciente interés e investigación.

La *ablación por catéter* es una alternativa razonable a la terapia farmacológica para prevenir recurrencias de la FA en los pacientes sintomáticos (palpitaciones, arritmia, fatiga o intolerancia al esfuerzo), que tienen poca o ninguna dilatación de la aurícula izquierda y que han fallado por lo menos al tratamiento con un fármaco antiarrítmico (fig. 2)²⁵. Los pacientes ancianos, que tienen en general un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, y aquellos con FA persistente desde hace mucho tiempo son peores candidatos.

La modalidad más empleada de ablación es la *ablación con catéter de focos de activación de la FA*. En algunos pacientes, la FA parece desencadenarse por focos eléctricamente activos en las venas pulmonares. Los pacientes suelen tener una gran cantidad de latidos ectópicos auriculares en el Holter de 24 h. El aislamiento eléctrico de cada una de las venas pulmonares, y, por lo tanto, de los focos ectópicos, se lleva a cabo con éxito en muchos centros, y la clave para el éxito es la selección de los pacientes. A menudo es necesario un procedimiento combinado, que incluya el aislamiento de las venas pulmonares y la ablación de la aurícula izquierda, es decir, que englobe pares de venas pulmonares, conecte las derechas con las izquierdas a lo largo del techo de la aurícula izquierda, y conecte el anillo de la válvula mitral. Las complicaciones oscilan entre el 3 y el 5%, y son: estenosis de las venas pulmonares (que puede ser sintomática), perforación, tromboembolismo y taponamiento. Es

Figura 2. Recomendaciones sobre el tratamiento antiaritmico para mantener el ritmo sinusal. FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



eficaz tanto en la FA paroxística como en la persistente de larga duración con una tasa de éxitos de entre el 33 y el 66% según el tipo de ablación²⁶ y se han comunicado cifras de curación de hasta un 70-80% en pacientes seleccionados adecuadamente (pacientes con frecuentes latidos auriculares prematuros y episodios de FA paroxística).

El papel potencial de la ablación como un tratamiento primario de la FA sintomática está bajo investigación. Los pacientes que podrían ser candidatos razonables para esta estrategia son los de menor edad, o personas sanas que desean evitar el uso a largo plazo del tratamiento con fármacos antiarrítmicos.

Fármacos para mantener el ritmo sinusal

En los pacientes a los que se les ha conseguido revertir a RS suele ser necesario mantener un tratamiento antiarrítmico con la intención de evitar la recaída en FA. Hemos de tener en consideración varios aspectos: la eficacia de este tratamiento es modesta, su éxito clínico es más la reducción que la eliminación de las recaídas, si un fármaco falla se puede esperar un resultado clínicamente aceptable con otro fármaco, que los efectos proarrítmicos o extracardíacos son frecuentes y que en la elección del fármaco antiarrítmico debe primar más la seguridad que la eficacia. En la tabla 6 se exponen algunas de las características de los fármacos antiarrítmicos.

En un metaanálisis reciente²⁷ que incluía estudios, sobre todo con pacientes sin cardiopatía grave concomitante, en los que se comparaba los antiarrítmicos frente a placebo, la disopiramida, la flecainida, la propafenona, el sotalol o la amiodarona redujeron significativamente la recurrencia de la FA, siendo doble la probabilidad de mantener el RS con los antiarrítmicos que con el placebo. La

Tabla 6. Fármacos para el mantenimiento del ritmo sinusal

Fármaco	Dosis	Principales contraindicaciones	Alarmas ECG*	Enlentecimiento del nódulo AV
Disopiramida	100-250 mg/8 h	Contraindicado en la IC sistólica. Precaución cuando se utiliza junto con fármacos que prolongan el QT	Intervalo QT > 500 ms	No
Flecainida	100-200 mg/12 h	Contraindicado si CI Cr < 50 mg/ml, en cardiopatía isquémica, en FEVI reducida	Duración del QRS > 25% por encima de la duración anterior al tratamiento	No
Flecainida LR	200 mg/día	Precaución en presencia de enfermedad del tejido de conducción		
Propafenona	150-300 mg/8 h	Contraindicado en cardiopatía isquémica, FEVI. Precaución en presencia de enfermedad del tejido de conducción y enfermedad renal	Intervalo QT > 500 ms	Ligero
Propafenona LR	225-425 mg/12 h	No disponible		

Continúa en página siguiente

Tabla 6. Fármacos para el mantenimiento del ritmo sinusal (Continuación)

Fármaco	Dosis	Principales contraindicaciones	Alarmas ECG*	Enlentecimiento del nódulo AV
Sotalol	80-160 mg/12 h	Contraindicado en presencia de hipertrofia del VI significativa, IC sistólica, prolongación del QT preexistente, hipopotasemia, Cl Cr < 50 mg/ml. La insuficiencia renal moderada requiere una adaptación cuidadosa de la dosis	Intervalo QT > 500 ms	Similar a los bloqueadores beta a dosis altas
Amiodarona	600 mg / día durante 4 semanas, 400 mg/ día durante 4 semanas y 200 mg/día	Precaución cuando se utiliza junto con fármacos que prolongan el QT. Las dosis de antagonistas de la vitamina K o de digoxina deben ser reducidas	Intervalo QT > 500 ms	10-12 lat./min en la FA

*Signos ECG que indican disminución de la dosis o suspensión.

AV: auriculoventricular; Cl Cr: aclaramiento de creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; lat./min: latidos por minuto; LR: liberación retardada; VI: ventrículo izquierdo.

disopiramida se asociaba a una mayor mortalidad y la amiodarona era superior a los demás fármacos⁸, siendo necesario tratar, para prevenir la recurrencia de la FA, 3 pacientes con amiodarona, 4 con flecainida, 5 con propafenona y 8 con sotalol. La amiodarona

es una buena opción en pacientes con recurrencia de las FA frecuentes y sintomáticas cuando no son eficaces otras alternativas. Además, a diferencia de los otros fármacos, puede emplearse en pacientes con IC. También tiene un efecto proarrítmico, por lo que se ha de vigilar el intervalo QT^{8,28}. La *flecainida* dobla aproximadamente la probabilidad de mantener el RS con respecto al placebo. Inicialmente se empleó en la FA paroxística, pero en la actualidad también se emplea para mantener el RS después de la cardioversión. Se recomienda utilizarla junto con un fármaco que enlentezca la conducción del nódulo AV por la capacidad de convertir la FA en *flutter*, que podría conducirse rápidamente a los ventrículos, ya que la flecainida no bloquea el nódulo AV, circunstancia similar a la de la *propafenona*. El *sotalol* es menos efectivo que la amiodarona, pero en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica no fue inferior a ella^{8,19}. Su efecto proarrítmico deriva de la prolongación del QT y/o bradicardia, que se han de vigilar en el electrocardiograma. Los *bloqueadores beta* tienen sólo una leve capacidad de evitar las recurrencias, excepto en el contexto de hipertiroidismo o de FA inducida por el ejercicio. Quizá la percepción de su eficacia deriva del control de la frecuencia cardíaca que puede hacer asintomática la FA. La *dronedarona* en la actualidad, después de algunos resultados negativos, se recomienda sólo para los pacientes clínicamente estables con historia de FA paroxística o persistente para el mantenimiento del RS después de la cardioversión efectiva y sin cardiopatía.

La elección, como ya hemos comentado, descansa más sobre la seguridad, según la situación y las características de cada enfermo, que no propiamente en la eficacia, de tal forma que la elección entre los diferentes fármacos varía con el entorno clínico²⁵. A modo de ejemplo, en pacientes sin o con una mínima enfermedad cardíaca se prefiere la flecainida o la propafenona, mientras que la amiodarona se prefiere en pacientes con reducción de la

fracción de eyección del ventrículo izquierdo o IC. En pacientes que tienen una respuesta ventricular de moderada a rápida a la FA está indicada la administración concomitante de un bloqueador del nódulo AV.

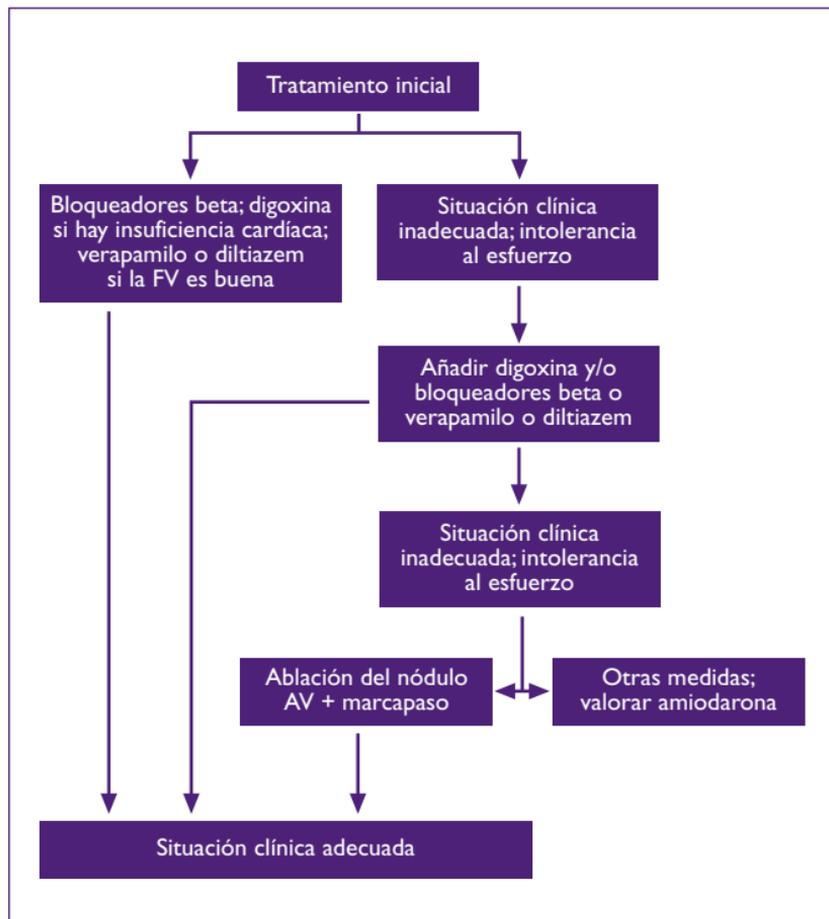
Control de la frecuencia

Hay dos razones importantes para intentar mantener un ritmo ventricular que no sea rápido en pacientes con FA: evitar la inestabilidad hemodinámica y/o síntomas tales como palpitaciones, IC, angina de pecho, sensación de desmayo, y una mala capacidad de esfuerzo, y, a largo plazo, evitar la taquimiocardiopatía.

En la figura 1, en el esquema para la decisión de la elección de la estrategia de tratamiento de la FA, se exponen las situaciones más adecuadas para el control farmacológico de la frecuencia cardíaca.

Para controlar la frecuencia en la FA utilizamos fármacos que enlentecen la conducción del nódulo AV como un bloqueador beta, la digoxina en pacientes con hipotensión o IC, situación en que se puede combinar con los bloqueadores beta o un antagonista del calcio como diltiazem o verapamilo, en pacientes con buen función. La amiodarona también es eficaz, aunque no se utiliza como un tratamiento primario para el control de la frecuencia (fig. 3). En la tabla 7 se exponen diversas recomendaciones para el empleo de los fármacos para controlar la frecuencia cardíaca. En la tabla 1 ya han quedado expuestas sus características principales, pero además se puede puntualizar que los bloqueadores beta pueden ser especialmente útiles en presencia de un tono simpático aumentado o de cardiopatía isquémica asociada a la FA. El tratamiento a largo plazo con bloqueadores beta se ha mostrado efectivo y seguro en comparación con el placebo y la digoxina. Los *antagonistas del calcio no dihidropiridínicos*, verapamilo y diltiazem,

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la fibrilación auricular permanente: control de la respuesta ventricular.



AV: auriculoventricular; FV: función ventricular.

son efectivos para el control agudo y crónico de la frecuencia de la FA, aunque su administración debe evitarse en pacientes con IC por disfunción sistólica por sus efectos inotrópicos negativos. La *digoxina* es efectiva para el control de la frecuencia en reposo,

Tabla 7. Recomendaciones para el empleo de los fármacos para controlar la frecuencia cardíaca

Clase I

- En la mayor parte de pacientes con FA persistente o permanente un bloqueador beta oral o un antagonista del calcio no dihidropiridínico si la función ventricular está conservada
- Digoxina oral en pacientes con IC o disfunción asintomática del VI y en pacientes sedentarios
- Tratamiento i.v. en las siguientes situaciones agudas (en ausencia de preexcitación):
 - Bloqueadores beta, con precaución en pacientes con IC o hipotensión o antagonista del calcio i.v. no dihidropiridínico si la función ventricular es buena
 - Digoxina o amiodarona i.v. en pacientes con IC

Clase IIa

- Tratamiento i.v. en las siguientes situaciones:
 - Amiodarona i.v. cuando los fármacos mencionados son ineficaces o están contraindicados

Clase IIa

- Ablación del nódulo AV y marcapasos cuando el tratamiento médico es ineficaz, no tolerado o no se puede emplear

Clase IIb

- Amiodarona oral cuando la combinación con bloqueadores beta y/o digoxina o los antagonistas del calcio no controlan adecuadamente la frecuencia ventricular en reposo y durante el ejercicio

Clase III

- Digoxina oral como fármaco único en la FA paroxística
- Ablación del nódulo AV como tratamiento de primera elección

AV: auriculoventricular; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; i.v.: vía intravenosa; VI: ventrículo izquierdo.

pero no durante el ejercicio. Junto con un bloqueador beta, puede ser eficaz en pacientes con y sin IC. La digoxina tiene interacciones con otros fármacos y sus efectos adversos son frecuentes, aunque bien conocidos por los clínicos, ya que se lleva utilizando desde hace muchos años. La *amiodarona* es un fármaco eficaz, también, para controlar la frecuencia cardíaca, y su administración intravenosa es bien tolerada en pacientes hemodinámicamente inestables. Su uso en el tratamiento crónico debe reservarse para aquellos casos en los que las medidas convencionales no hayan demostrado ser eficaces. El principal inconveniente de su uso son los efectos adversos, tanto cardíacos, caso de bradicardia, como extracardíacos, caso de la disfunción tiroidea. En aquellos enfermos en que se haya utilizado para la reversión a RS, su uso no debería ampliarse con la intención de mantener la frecuencia cardíaca sin monitorización, precisamente por esos efectos adversos, y se debería emplear algún otro de los fármacos comentados con anterioridad.

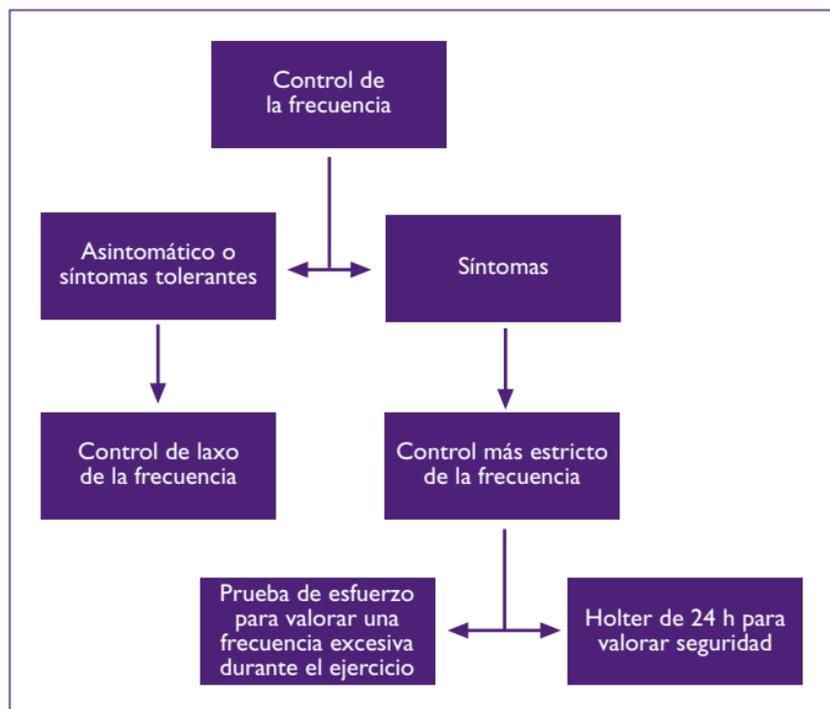
La frecuencia objetivo se desconocía hasta los resultados del estudio AFFIRM, que consideraba conveniente alcanzar una frecuencia cardíaca en reposo menor o igual a 80 lat./min y una frecuencia durante el ejercicio moderado entre 90 y 115 lat./min³; pero los resultados recientes del RACE II²⁹, en el que se comparaba una estrategia de control estricto de la frecuencia cardíaca con el objetivo de menos de 80 lat./min en reposo con un incremento adecuado durante el esfuerzo frente a una estrategia de control más laxo, con un objetivo de 110 lat./min en reposo, evidenciaban que los síntomas, eventos adversos y calidad de vida eran similares en los dos grupos, con menos visitas hospitalarias para los pacientes con control laxo, por lo que la estrategia de no controlar tan estrictamente la frecuencia cardíaca en algunos pacientes, como los que no tienen síntomas importantes derivados de la frecuencia cardíaca, parece ser correcta. Algunas guías ya han

incluido este consejo, englobando también a los pacientes con IC³⁰, situación que nos parece un poco prematura dado que los pacientes incluidos en dicho estudio con FA e IC son muy pocos (sólo 60 pacientes).

Así pues, si los síntomas no son importantes y no hay asociación de IC, podemos plantearnos inicialmente la estrategia del control laxo de la FC, con la intención de mantener una frecuencia en reposo por debajo de 110 lat./min, incrementando progresivamente las dosis o combinando fármacos hasta lograr este objetivo. Si el paciente se mantiene sintomático, especialmente por palpitaciones rápidas o irregularidad, se puede intentar un control más estricto de la FC hasta que se mantenga asintomático, o bien se considere que los síntomas se deben más a la cardiopatía subyacente que a la FA. Cuando se decide adoptar el control estricto de la FC (FC en reposo < 80 lat./min y < 110 lat./min con el ejercicio moderado) se recomienda mantener un control con Holter de 24 h para valorar la presencia de bradicardia excesiva o pausas. Si los síntomas se relacionan con el ejercicio, puede realizarse una prueba de esfuerzo (fig. 4). La elección del fármaco dependerá de la edad, de la cardiopatía subyacente y de la frecuencia objetivo (fig. 5).

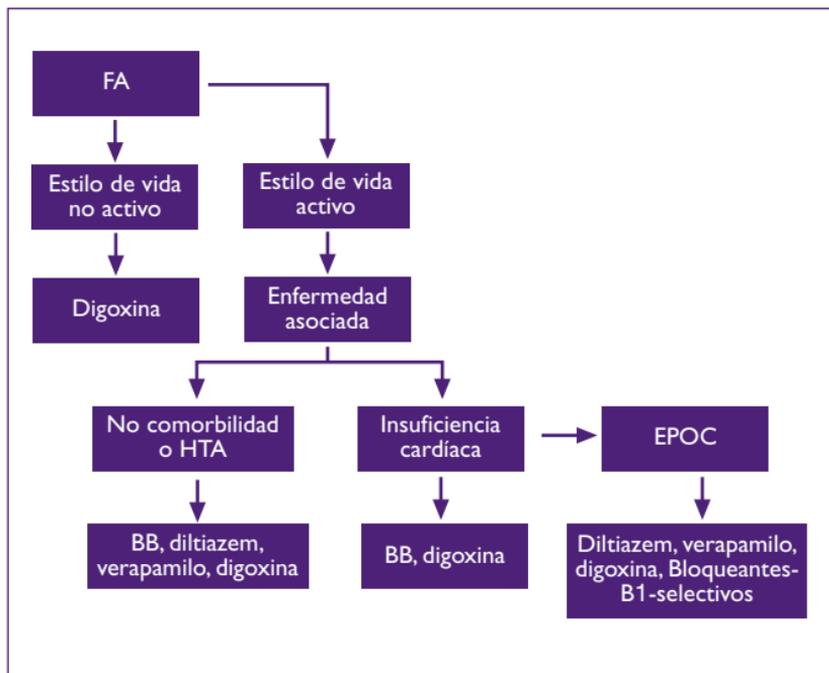
En pacientes con FA crónica y una respuesta ventricular no controlada a pesar de un tratamiento médico agresivo, la *ablación del nódulo AV* puede representar una alternativa. En dichos pacientes esta estrategia puede mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad⁸. La ablación con catéter de la unión AV interrumpe permanentemente la conducción de las aurículas a los ventrículos. Debido a que el resultado es un bloqueo AV permanente, se necesita la colocación de un marcapasos permanente. El paciente puede quedar en FA, pero el marcapasos regula la respuesta ventricular. Este procedimiento ha demostrado mejoras en el

Figura 4. Elección de la frecuencia objetivo en pacientes con fibrilación auricular en los que se ha optado por el control de la frecuencia cardíaca.



tamaño y la función del ventrículo izquierdo, la clase funcional y las puntuaciones de calidad de vida³¹. Dependiendo de las características del paciente, el tipo de implante cardíaco será diferente; así, en pacientes con disfunción ventricular significativa, puede ser más apropiado un dispositivo biventricular. En pacientes sin disfunción ventricular parece que el dispositivo más apropiado puede ser el de la estimulación bicameral³², aunque este extremo no está totalmente establecido, ya que el marcapasos de estimulación del ventrículo derecho logra resultados similares en otros estudios⁸.

Figura 5. Elección del fármaco para el control de la frecuencia cardíaca. BB: bloqueadores beta; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial.



En conclusión, y dado que tanto el control de la frecuencia como el control del ritmo son dos estrategias terapéuticas válidas, podemos hacer un resumen práctico de las recomendaciones generales sobre su elección. Se podría elegir el control del ritmo en los pacientes menores de 65 años, en primeros episodios de FA, cuando no hay hipertensión arterial asociada, cuando el diámetro de la aurícula izquierda sea pequeño, cuando los episodios de FA sean mal tolerados por ser muy sintomáticos o llevar a episodios de descompensación de IC, en casos de FA secundaria a un precipitante tratado y corregido o cuando así lo prefiera el paciente¹⁴. Por otra parte, el control de la frecuencia es recomendable para

los mayores de 65 años (especialmente los ancianos), en casos de recurrencias o cuando el diámetro de la aurícula izquierda sea grande, cuando han fracasado o hay contraindicación para los fármacos antiarrítmicos, cuando existe hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, o bien cuando así lo prefiera el paciente¹⁴. Si se ha decidido controlar la frecuencia, y no se ha logrado un buen control con fármacos y el paciente sigue sintomático, o bien no tolera los medicamentos, podemos pensar en la ablación del nódulo AV y colocar un marcapasos, que, idealmente, podría ser un resincronizador en caso de mala función ventricular.

Bibliografía

1. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13.
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with re-current persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-40.
3. 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.
4. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-6.
5. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126:476-86.
6. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J*. 2009;73:242-8.

- Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360-420. Erratum in: *Europace*. 2011;13:1058.
- Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:47-55.
- Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2003;139:1009-17.
- Neal S, Ngarmukos T, Lessard D, Rosenthal L. Comparison of the efficacy and safety of two biphasic defibrillator waveforms for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2003;92:810-4.
- Van Gelder IC, Crijns HJGM, Hillege H, Lie KI. Value and limitations of DC electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:798.
- Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan Yap Y, Ward D, Camm AJ. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1498-504.
- Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012;379:648-61.
- Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351:2384-91.
- Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373-83.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the

- European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28:2803-17.
18. 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.
 19. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778-85.
 20. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-40.
 21. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1796-802.
 22. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1-19.
 23. Hohnloser SH, Kuck KH. Randomized trial of rhythm or rate control in atrial fibrillation: the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Trial (PIAF). *Eur Heart J*. 2001;22:801-2.
 24. Caldeara D, David C, Sampaio C. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2011;22:448-55.
 25. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:854-906. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:562.
 26. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:132-44.
 27. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD005049.

28. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:143-9.
29. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-73.
30. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:104-23.
31. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, Newby K, Leonelli F, Fanelli R, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1634-9.
32. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:1644-52.

CAPÍTULO IV

Nuevos fármacos antiarrítmicos para la fibrilación auricular

MIGUEL CAMAFORT BABKOWSKI, XAVIER BOSCH Y ALFONS LÓPEZ SOTO
*Servicio de Medicina Interna, ICMiD. Hospital Clínic, IDIBAPS.
Universidad de Barcelona.*

Introducción

En los últimos años se han desarrollado diferentes fármacos para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA). De ellos tan sólo la dronedarona y el vernakalant se utilizan en la práctica clínica diaria. En este capítulo repasaremos las características de ambos fármacos.

Dronedarona

Se trata de un derivado no yodado del benzofurano y, por lo tanto, estructuralmente similar a la amiodarona. Los cambios estructurales más importantes con respecto a la amiodarona son la eliminación de yodo y la adición de un grupo sulfonilmetano. Su desarrollo se debe a que, al carecer de moléculas yodadas, se reduciría la toxicidad pulmonar y tiroidea de la amiodarona.

Mecanismo de acción

La dronedarona es un bloqueador multicanal, ya que inhibe los canales de sodio, potasio y calcio, y tiene una actividad antiadrenérgica no competitiva. Es, por lo tanto, un antiarrítmico de clase III con algunas propiedades electrofisiológicas comunes a la amiodarona¹.

Farmacocinética

En cuanto a su farmacocinética, los datos son limitados. Se sabe, por ejemplo, que después de la administración oral su absorción es de, aproximadamente, un 70 a un 94%; sin embargo, su rápido metabolismo hace que su biodisponibilidad absoluta sea tan sólo de un 15%. El pico plasmático se produce entre 3 y 6 h después de su administración oral. La administración con alimentos aumenta la concentración de dronedarona en plasma de 2 a 3 veces. Se tardan entre 4 y 8 días para alcanzar concentraciones plasmáticas estables de la dronedarona.

Su eliminación es principalmente no renal, y su vida media es mucho más corta que la de la amiodarona. Presenta una alta afinidad a las proteínas plasmáticas, pero no se deposita en los tejidos. Por ello se ha postulado que algunos efectos secundarios a largo plazo de la amiodarona, como la toxicidad hepática, la fibrosis pulmonar o la disfunción tiroidea, serían menores que con la amiodarona. Sin embargo, aún no se dispone de datos de toxicidad a largo plazo.

La dronedarona incrementa los niveles de creatinina sérica, entre un 10 y un 15%, y el aclaramiento de creatinina en un 18%; sin embargo, se ha observado que estas alteraciones desaparecen al interrumpir su administración². Estos cambios pueden deberse al mecanismo inhibidor del transporte catiónico, que actúa también a nivel tubular.

Metabolismo e interacciones

La dronedarona se metaboliza en el hígado, a través del sistema de CYP3A4, teniendo, por lo tanto, un número importante de interacciones.

Asimismo, se comporta como inhibidor moderado del CYP3A4, por lo que la coadministración de otro inhibidor de CYP3A4 puede aumentar los valores de dronedarona hasta 25 veces. Por ello, no debe administrarse junto con sustancias que también inhiban el CYP3A4, como, por ejemplo, ketoconazol, macrólidos o inhibidores de la proteasa, ni zumo de pomelo.

En caso de precisar coadministración con verapamilo y/o diltiazem, deben utilizarse dosis bajas por ser también inhibidores de CYP3A4 y poder causar bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular.

Por otra parte, la dronedarona también inhibe CYP2D6 y produce, en consecuencia, un incremento moderado en la biodisponibilidad del metoprolol³ en metabolizadores rápidos de CYP2D6.

Uso clínico

Mantenimiento del ritmo sinusal

Su uso clínico fundamental es el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística, FA persistente o *flutter* auricular sin evidencia de insuficiencia cardíaca (IC) o de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

El estudio DAFNE (*Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion*)⁴ fue un ensayo aleatorizado prospectivo,

realizado en pacientes con FA persistente (72 h a 12 meses), que tuvo como objetivo establecer la dosis terapéutica óptima de la dronedarona para el control del ritmo de la FA. Los pacientes fueron aleatorizados a la dronedarona 400 mg dos veces al día (bid), 600 mg bid, 800 mg bid o placebo. Se administró dronedarona durante 5-7 días de tratamiento, y si no revertían a ritmo sinusal se realizaba cardioversión eléctrica. El objetivo principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de FA durante los 6 meses de seguimiento. La dronedarona (a dosis de 400 mg) fue efectiva en prolongar el período hasta la primera recurrencia de la arritmia de forma significativa (60 días frente a 5 días, $p = 0,001$). Después de 6 meses el porcentaje de pacientes que habían vuelto a la FA fue del 65% en el grupo de dronedarona frente al 90% en el grupo de placebo. Las dosis más altas de dronedarona (600 y 800 mg) se asociaron a un mayor número de efectos secundarios y, por lo tanto, se abandonó la dronedarona para mantener el ritmo sinusal.

Los estudios EURIDIS (*European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving dronedarone for the maintenance of sinus rhythm*) y ADONIS (*American-Australian-African trial with dronedarone in atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of sinus rhythm*)⁵ evaluaron la eficacia de la dronedarona en el mantenimiento del ritmo sinusal ($n = 828$) frente a placebo ($n = 409$) durante 12 meses. La dronedarona redujo el riesgo de recurrencia de la FA o *flutter* auricular en un 25% (64,1% frente a 75,2%; *hazard ratio* [HR]: 0,75). El tiempo hasta la recurrencia de la FA, que era el objetivo primario del ensayo, fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con dronedarona. Además, es importante destacar que la dronedarona redujo la incidencia de hospitalización o muerte a los 12 meses en un 26% en comparación con el placebo (22,8% frente a 30,9%, respectivamente; $p = 0,01$).

Podemos concluir, por lo tanto, que la dronedarona retrasa la recurrencia de la FA en comparación con el placebo (116 días frente a 53, respectivamente, en el análisis combinado de los estudios). Asimismo, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con dronedarona permanecían en ritmo sinusal a los 12 meses (36% frente a 25%).

Sin embargo, aunque en ocasiones la dronedarona puede producir una cardioversión farmacológica, es poco eficaz en este contexto, por lo que esta no es una indicación recomendada.

Control de la frecuencia cardíaca

Se ha comprobado que la dronedarona controla la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como después del ejercicio, en pacientes con FA ya tratados con otros fármacos controladores del ritmo.

Así, el estudio ERATO (*Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation*)⁶ valoró la eficacia de la dronedarona en el control de la frecuencia de respuesta ventricular en pacientes con FA. Para ello se incluyeron pacientes con FA permanente de más de 6 meses de duración con frecuencias cardíacas en reposo de iguales o superiores a 80 lat./min que ya seguían tratamiento frenador con bloqueadores beta, digitálicos o antagonistas del calcio. Se aleatorizó a dronedarona 400 mg bid (n = 85) o placebo (n = 89), además de su tratamiento habitual. Tras 14 días, la frecuencia cardíaca media (24 h) en la rama tratada con dronedarona fue de 11,7 lat./min menor que en la rama tratada con placebo ($p < 0,0001$). Además se comprobó que la frecuencia cardíaca media durante el ejercicio máximo se redujo 24,5 lat./min en aquellos sujetos tratados con dronedarona en comparación con los tratados con placebo ($p < 0,0001$), sin apreciarse efectos deletéreos sobre la tolerancia al ejercicio. Tras 4 meses de tratamiento, la

frecuencia cardíaca promedio de 24 h en los pacientes tratados con dronedarona era todavía significativamente menor en comparación con los tratados con placebo, lo que indica un efecto sostenido. Asimismo, en pacientes en los que se apreció recurrencia de FA, la dronedarona disminuyó los síntomas y, por lo tanto, disminuyó los ingresos hospitalarios y las visitas a Urgencias.

Dado que estos estudios se realizaron en pacientes con FA, ya tratados con otros fármacos controladores del ritmo, no se recomienda su uso como único fármaco en esta indicación.

Seguridad cardiovascular

De cara a valorar la seguridad cardiovascular de la dronedarona, se realizó el estudio ATHENA⁷. Se incluyó en este estudio a 4.628 pacientes con FA paroxística o persistente, que presentaban además otros factores de riesgo cardiovascular, y se les asignó aleatoriamente a 400 mg de dronedarona bid o a placebo. El resultado principal fue una reducción sustancial, y altamente significativa, del tiempo hasta la primera hospitalización cardiovascular o la muerte (*odds ratio* [OR]: 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,69-0,84; $p < 0,001$). Se produjeron menos muertes por arritmias cardíacas en el grupo de dronedarona que en el grupo de placebo y se produjo un menor número de hospitalizaciones por causa cardiovascular en el grupo de placebo, en comparación con el grupo de dronedarona, gracias fundamentalmente a una reducción de ingresos por FA y por síndromes coronarios agudos, debido esto último al control de la frecuencia en caso de recurrencia de la FA, una reducción de la presión arterial asociada y una cierta capacidad vasodilatadora de la dronedarona.

Sin embargo, el estudio PALLAS⁸ puso de relieve la posibilidad de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con FA per-

manente de alto riesgo. En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 65 años, con historia de FA permanente de al menos 6 meses, y con factores de riesgo para el desarrollo de eventos vasculares mayores, que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir dronedarona o placebo. El objetivo principal fue la aparición de ictus, infarto de miocardio, embolia sistémica o muerte por causas cardiovasculares. El objetivo secundario fue la hospitalización no planificada por causa cardiovascular o muerte. El estudio hubo de ser interrumpido prematuramente por razones de seguridad (21 muertes por causas cardiovasculares en el grupo de dronedarona y 10 en el grupo de placebo; HR: 2,11; IC del 95%: 1,00-4,49; $p = 0,046$); entre ellas destacaba la muerte por arritmia en 13 pacientes en el grupo de dronedarona frente a 4 pacientes en el grupo de placebo (HR: 3,26; IC del 95%: 1,06-10,00; $p = 0,03$). El estudio concluyó que la administración de dronedarona en pacientes con FA permanente aumenta la IC, el ictus y la muerte por causas cardiovasculares en estos pacientes.

Uso en la insuficiencia cardíaca

En el estudio ATHENA^{7,9} se incluyeron un total de 209 pacientes con IC, en clase funcional NYHA II/III, y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] < 40%). No se apreciaron diferencias en el objetivo primario combinado de muerte y hospitalización (HR: 0,78; IC del 95%: 0,52-1,16), ni en la mortalidad (HR: 0,71; IC del 95%: 0,34-1,44) ni en las hospitalizaciones (HR: 0,78; IC del 95%: 0,52-1,17). Parece, pues, que en pacientes con IC estable el tratamiento con dronedarona no aumenta la mortalidad y pudiera reducir las enfermedades cardiovasculares y hospitalizaciones. Sin embargo, posteriormente, el estudio ANDROMEDA¹⁰ (*Antiarrhythmic trial with dronedarone in moderate-to-severe congestive heart failure evaluating morbidity decrease*) valoró el efecto de la dronedarona en la evolución de la

IC. Para ello se incluyeron 627 pacientes con IC sintomática y con disfunción sistólica (FEVI < 35%). El estudio se interrumpió prematuramente debido al aumento significativo de mortalidad en el grupo de dronedarona (HR: 2,13; p = 0,03) debido principalmente al empeoramiento de la IC. Por ello la dronedarona está contraindicada en pacientes con IC NYHA clase III y IV o en pacientes con descompensación reciente de la IC¹¹.

Indicaciones clínicas

Podemos resumir las indicaciones principales de la dronedarona en las siguientes:

- Su uso clínico fundamental es el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística, FA persistente o *flutter* auricular sin evidencia de IC o de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
- Aunque en ocasiones puede inducir una cardioversión farmacológica mediante dronedarona, es poco eficaz, por lo que esta no es una indicación recomendada.
- Se ha comprobado que la dronedarona controla la frecuencia cardíaca en reposo y después del ejercicio en pacientes con FA, pero no se recomienda su uso como único fármaco en esta indicación debido a que hay otros fármacos más eficaces y a la posibilidad de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con FA permanente.
- Dado que la dronedarona aumenta la mortalidad en pacientes con IC recientemente descompensada en clase funcional III y IV, está contraindicada en estos pacientes.

Sin embargo, en este momento las indicaciones admitidas por la European Medicines Agency (EMA) son el mantenimiento del ritmo sinusal tras cardioversión efectiva en pacientes clínicamente estables con FA, paroxística o persistente, estando contraindicada en pacientes con FA permanente de más de 6 meses de duración, IC o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y en presencia de toxicidad hepática o pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.

En conclusión, con las limitaciones indicadas, la dronedarona se perfila como un fármaco eficaz en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística o persistente.

Vernakalant

Es un bloqueador multicanal (Kv1.5, Ito, HERG e INa,late)^{12,13}, por lo que posee un efecto “específico para esta patología”. Esto implica que su acción se limita a situaciones con frecuencia cardíaca anómala, como, por ejemplo, en la FA. Por ello se ha comercializado como fármaco intravenoso para la cardioversión farmacológica de FA a ritmo sinusal.

En un estudio inicial en fase II aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con FA de 3-72 h de duración¹⁴, el vernakalant reversionó a ritmo sinusal a un 61% de los pacientes en comparación con un 5% en el grupo de placebo. No se apreciaron cambios significativos en la duración del QRS ni del QTc, ni efectos adversos ni proarrítmicos significativos. En otro ensayo en fase III se incluyeron 336 pacientes con FA de 3 h a 45 días de duración a vernakalant frente a placebo¹⁵. El objetivo primario fue la cardioversión en 90 min. Un 52% de los pacientes del grupo de vernakalant pasaron a ritmo sinusal frente a sólo un 4% en el grupo de placebo ($p < 0,001$).

Parece, pues, que el vernakalant es eficaz en la cardioversión farmacológica de pacientes con FA de corta duración, con la ventaja de la ausencia de efectos proarrítmicos.

En conclusión, el vernakalant, por su selectividad, puede considerarse un fármaco óptimo para su uso en la cardioversión farmacológica de pacientes con FA.

Bibliografía

1. Varró A, Takács J, Németh M, Hála O, Virág L, Iost N, et al. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br J Pharmacol*. 2001;133:625-34.
2. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:785-91.
3. Damy T, Pousset F, Caplain H, Hulot JS, Lechat P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:113-23.
4. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481-7.
5. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
6. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Immermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedarone for The control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156:527e1-9.
7. Hohnloser SH, Crijns HJGM, 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.

8. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2268-76.
9. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Dronedronone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J.* 2010;31:1717-21.
10. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedronone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:678-87.
11. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
12. Fedida D. Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antifibrillatory agent. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:519-32.
13. Fedida D, Orth PM, Chen JY, Lin S, Plouvier B, Jung G, et al. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1227-38.
14. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Phaneuf B, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2355-61.
15. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2008;117:1518-25.

CAPÍTULO V

Tratamiento no farmacológico de la fibrilación auricular

JOSÉ MARÍA CEPEDA RODRIGO*, ALICIA IBÁÑEZ** Y CÉSAR CARO***
*Servicios de *Medicina Interna y de ***Cardiología, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante.*
***Unidad de Arritmias, Hospital General Universitario, Alicante.*

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es consecuencia de varios procesos patológicos complementarios. La presencia de FA supone la existencia de disparadores de la arritmia (actividad auricular ectópica) y de un sustrato arritmogénico (circuitos de reentrada más o menos estables) responsables de su inicio y perpetuación, respectivamente. Los disparadores más frecuentes son los latidos ectópicos auriculares que surgen en la desembocadura de las venas pulmonares¹.

La fisiopatología en la FA paroxística es diferente de la persistente y de la permanente. En la primera predominan los disparadores, existiendo poco remodelado eléctrico molecular y estructural. Sin embargo, la FA genera FA, y en el caso de la FA de larga evolución aparecen cambios electrofisiológicos (acortamiento del período refractario del músculo auricular) y estructurales (remodelado) en la aurícula que perpetúan la arritmia².

Las dos principales metas del tratamiento en los pacientes con FA son la reducción del riesgo de tromboembolismos y el alivio de los síntomas. Con respecto al control de los síntomas

hay que decidir entre una estrategia de control del ritmo o una estrategia de control de la frecuencia, que es la elegida en la mayor parte de los pacientes. Los ensayos aleatorizados, como AFFIRM³ o RACE⁴, no han mostrado diferencia en los objetivos principales (mortalidad e ictus) entre estas dos estrategias en pacientes asintomáticos o ligeramente sintomáticos. Los fármacos antiarrítmicos tienen una eficacia limitada para mantener el ritmo sinusal (RS) y frecuentes efectos adversos. Hoy en día no disponemos de un tratamiento farmacológico eficaz a largo plazo para el mantenimiento del RS, ya que un 50% de los casos recurren al año a pesar del tratamiento antiarrítmico, y hasta un 20% presentan intolerancia a dichos fármacos⁵. Por otra parte, en algunos pacientes con FA permanente tampoco se consigue un buen control de la frecuencia cardíaca (FC), sobre todo con el ejercicio.

La ausencia de fármacos antiarrítmicos eficaces y seguros ha conducido al desarrollo de métodos no farmacológicos como terapia alternativa en el tratamiento de la FA. Los dos más frecuentes son la ablación mediante catéter de radiofrecuencia y la cirugía. Con menos frecuencia se utilizan marcapasos y desfibriladores auriculares implantables.

Estrategia de control de la frecuencia

Implante de marcapasos y ablación del nódulo auriculoventricular

Fue la primera terapia intervencionista disponible para el control de la FC en la FA. Debido a la aparición de la ablación de la FA, sus indicaciones se han restringido en la actualidad de manera muy importante.

Indicaciones de la ablación del nódulo auriculoventricular

La principal indicación de la ablación del nódulo auriculoventricular (AV) es la FA permanente, que no se considera candidata para las técnicas de ablación de FA, o fallan dichas técnicas, y con FC elevada que no se controla adecuadamente mediante fármacos, dado que la persistencia de un ritmo cardíaco alto puede conducir a dilatación cardíaca con disfunción sistólica y aparición de insuficiencia cardíaca, lo que se denomina “taquimiocardiopatía”.

Metodología de la ablación del nódulo AV

Es un procedimiento sencillo, con un alto porcentaje de éxito y con escasas complicaciones. Previamente hay que implantar un marcapasos definitivo. Se puede llevar a cabo con un solo catéter y puede realizarse por vía venosa o arterial. Una vez introducido el catéter de ablación, se localiza el registro de His y se aplica radiofrecuencia (RF) en dicha zona, consiguiendo un bloqueo AV completo.

El éxito de la ablación se acerca al 100% de los casos, y suele ir acompañado de una mejoría de los síntomas del paciente, de la clase funcional y de la fracción de eyección (FE) en caso de que estuviera deprimida previamente a la ablación.

Existen dos complicaciones especialmente graves descritas en relación con la ablación del nódulo AV. La muerte súbita por *torsade de pointes*, debido a la bradicardia provocada por la ablación del nódulo, y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Ozcan et al⁶, en su serie de 334 pacientes, describen 9 muertes súbitas por fibrilación ventricular/taquicardia ventricular (FV/TV) polimorfa, lo que supone un 2,7%, que se relacionó con la programación del marcapasos a una FC excesivamente baja, en comparación con el ritmo rápido que presentaba el paciente antes de la ablación. Esta

complicación no se ha descrito en series más recientes, en las que se ha tenido la precaución de programar el marcapasos a una frecuencia más elevada (> 75 lat./min) durante 1 a 3 meses.

Otra complicación es la aparición de insuficiencia cardíaca. Estudios recientes han demostrado que la estimulación ventricular derecha en pacientes con mala función ventricular puede empeorar la función ventricular, ya que provoca una desincronización de los ventrículos y puede causar insuficiencia cardíaca. En el estudio DAVID⁷, que aleatorizó a pacientes a recibir un desfibrilador automático implantable (DAI) monocameral programado en VVI a 40 lat./min (sin estimulación en el ventrículo derecho [VD]) y otros a recibir DAI bicameral programado en DDD (con estimulación en el VD); en el seguimiento se observó un aumento significativo de la mortalidad y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los pacientes con dispositivo bicameral que recibieron mayor estimulación en el vértice del VD.

La ablación del nódulo AV es irreversible, lo cual convierte a los pacientes en dependientes de un marcapasos, con el riesgo añadido de disfunción del mismo, infecciones y otras complicaciones del dispositivo o su necesidad de recambio.

Tipo de marcapasos en la ablación del nódulo AV

En la mayoría de los pacientes que tienen una función ventricular normal y se hallan en FA permanente, el implante de un marcapasos VVIR sería lo adecuado. Si se tratara de pacientes con FA o flutter paroxístico, con mal control, en los que decidiéramos realizar una ablación del nódulo AV, con función ventricular normal, el modo de estimulación adecuado sería DDDR.

Sin embargo, en los pacientes con disfunción ventricular y/o regurgitación mitral, la estimulación en el vértice del VD puede ser dele-

térea; por ello, en este caso se debería considerar el implante de un marcapasos biventricular que pueda contrarrestar el efecto negativo de la estimulación en el VD, resincronizando los ventrículos.

En pacientes sometidos a ablación del nódulo AV y con integridad del sistema específico de conducción, se puede optar por la estimulación hisiana, que evita la asincronía ventricular, aunque es una técnica muy compleja.

Estrategia de control del ritmo

Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica (CVE) consiste en la aplicación de un choque eléctrico sincronizado con la actividad intrínseca del corazón, mediante el sensado de la onda R en el electrocardiograma (ECG), para asegurar que la estimulación eléctrica no cae en la fase vulnerable del ciclo cardíaco.

Existen dos tipos de CVE: la externa, con parches o palas, y la interna, que se realiza con electrocáteteres intracardíacos, bien introducidos para este motivo, bien aprovechando los dispositivos implantados (DAI).

El éxito de una CVE depende de la enfermedad de base y de la densidad de corriente que llega al miocardio, que a su vez depende del voltaje programado, de la forma de la onda (monofásica o bifásica), del tamaño y la posición de los electrodos torácicos, así como de la impedancia transtorácica⁵.

Hay varios estudios que han comparado el choque bifásico o monofásico en la CVE transtorácica de la FA. En los estudios de

Mittal et al⁸ y de Page et al⁹ se vio que para la CVE transtorácica de la FA los choques bifásicos tienen una mayor efectividad y requieren menos energía, así como un menor número de choques, que los monofásicos.

Tras la CVE, hasta un 50% presentan recurrencia de la FA en las primeras semanas. Los fármacos antiarrítmicos pueden disminuir este porcentaje, pero aun así las recurrencias son frecuentes. Los factores pronósticos de recurrencia de la FA son la presencia de enfermedad cardíaca subyacente, sexo femenino, edad avanzada, mayor duración de la FA, mayor tamaño de la aurícula y proteína C reactiva elevada⁵.

Los riesgos y complicaciones de la CVE son, por un lado, los fenómenos tromboembólicos y, por otro, las arritmias. Se ven arritmias benignas, como la extrasistolia auricular y ventricular, paros sinusales o bradicardia sinusal, y malignas, como FV/TV en el contexto casi siempre de hiperpotasemia, intoxicación digitálica o falta de sincronización con la onda R del ECG de superficie.

Una situación especial ante una CVE sería el caso de pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores, ya que con la descarga se pueden alterar los circuitos eléctricos o se puede producir un aumento brusco del umbral por daño miocárdico. Por ello hay que llevar un especial cuidado: es necesario interrogar el dispositivo antes y después de la CVE. Si se hace CVE externa, se deben colocar las palas lo más alejadas posible del dispositivo y, si se puede, en disposición anteroposterior. En el caso de los DAI, se puede administrar una descarga interna de baja energía con el dispositivo.

Estimulación auricular en la prevención de fibrilación auricular

El inicio de la FA es un fenómeno complejo, en el que sobre un sustrato (retraso de la conducción y/o dispersión de la refractariedad) actúan unos fenómenos favorecedores (p. ej., incremento o disminución de la FC o pausas en el ritmo) a los que se suman unos factores desencadenantes (extrasístoles auriculares).

Se postula que la estimulación auricular interfiere en el inicio de la arritmia por varios mecanismos teóricos: supresión o modulación de extrasístoles auriculares, corrección de las bradicardias, interaccionando con el sustrato, homogeneizando los períodos refractarios o mejorando los retrasos de conducción mediante técnicas especiales.

Estimulación auricular AAI/AAIR

Varios estudios retrospectivos hallaron que la estimulación auricular, en pacientes con disfunción sinusal, se asocia a una disminución significativa de la presencia de FA y de la mortalidad, comparado con la estimulación ventricular. La asincronía entre la activación auricular y la ventricular en la estimulación VVI puede causar dilatación aguda de la aurícula o acentuar su remodelado estructural causando FA.

El primer estudio prospectivo fue el *Danish Study*¹⁰, que examinó los efectos de la estimulación auricular y ventricular en pacientes con disfunción sinusal. Tras un período de seguimiento de 5,5 años se observó que la incidencia de episodios de FA paroxística y de FA permanente era más baja en los pacientes con estimulación auricular que en aquellos con estimulación ventricular. Otro de los estudios que también demuestra una reducción de FA

con estimulación AAI/DDD frente a VVI es el estudio canadiense CTOPP¹¹.

Por lo tanto, parece razonable utilizar marcapasos que eviten la estimulación en el VD en pacientes con FA paroxística.

El uso de la estimulación auricular adaptada a la frecuencia (estimular la aurícula a mayor frecuencia que la propia del paciente) en la prevención de la FA, en ausencia de bradicardia sintomática, no previene la aparición de episodios de FA. Tampoco ha demostrado ser efectivo el incremento en la frecuencia de la estimulación auricular tras extrasístoles auriculares.

Puntos y modos de estimulación alternativos

La presencia de trastornos de la conducción y bloqueos promovió el desarrollo de técnicas de estimulación que permitieran reducir los retrasos de la conducción para homogeneizar las propiedades electrofisiológicas auriculares. Los pacientes con retrasos significativos de la conducción interauricular constituyen uno de los grupos que parece que más pueden beneficiarse de esta técnica.

Las formas de estimulación actualmente disponibles son: estimulación biauricular, estimulación derecha bifocal y estimulación auricular en puntos alternativos (haz de Bachmann, triángulo de Koch, tabique interauricular o seno coronario distal).

La estimulación auricular en sitios alternativos (p. ej., septal) puede reducir la FA por activación de las aurículas simultáneamente, previniendo, por lo tanto, las reentradas. A pesar de esto, la alta tasa de desplazamiento de estos electrodos hace que estas técnicas no hayan demostrado beneficios en reducir la FA en estos pacientes.

Desfibriladores auriculares

El éxito del DAI en el manejo de la muerte súbita y de las taquiarritmias ventriculares estimuló la investigación para desarrollar un dispositivo similar para tratar la FA. Se comercializaron dos dispositivos: uno con terapias sólo auriculares y otro con terapias auriculares y ventriculares. Estos dispositivos han caído en desuso ya que los choques son dolorosos, lo cual tiene una gran influencia negativa en la calidad de vida del paciente. Por otro lado, el reinicio precoz de la FA tras los choques de cardioversión puede causar agotamiento prematuro de la batería. Además, pueden desarrollar arritmias ventriculares en el seguimiento. En la actualidad, estas funciones de desfibrilador auricular podrían estar incluidas en dispositivos de desfibrilación ventricular.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

El conocimiento de la fisiopatología de la FA, en cuya génesis han sido implicados latidos ectópicos con origen predominante en las venas pulmonares, múltiples reentradas y rotores, y los buenos resultados del procedimiento de “Maze”¹² con cirugía abierta hicieron que los electrofisiólogos intentaran realizar un procedimiento tipo Maze de forma percutánea. Se hacían líneas de ablación en las aurículas derecha e izquierda para compartimentarlas, con pobres resultados. A raíz de ello se conoció que la FA se originaba, en la mayoría de los casos, por focos ectópicos localizados en las venas pulmonares. Ahora bien, las venas pulmonares son los disparadores más frecuentes, pero no los únicos. También se han descrito focos en la vena cava superior, el seno coronario, el ligamento de Marshall, la *crista terminalis* y la pared libre de la aurícula izquierda (AI).

Indicaciones de ablación de fibrilación auricular

Según las guías de la European Society of Cardiology (ESC) publicadas en 2010¹³, existe una indicación Ila de ablación de FA, con nivel de evidencia A, en pacientes con FA paroxística sintomáticos en los que ha fallado la medicación antiarrítmica, y con nivel de evidencia B en pacientes con FA persistente, sintomáticos y refractarios al tratamiento antiarrítmico. Como indicación IIB se incluye a pacientes con FA e insuficiencia cardíaca sintomáticos a pesar del tratamiento antiarrítmico, a pacientes con FA paroxística que a pesar del buen control antiarrítmico deciden realizarse la ablación, y a pacientes con FA permanente sintomática retractaria a fármacos.

Procedimiento

El procedimiento suele realizarse bajo sedación o sedoanalgesia, ya que es un procedimiento largo y, si se aplica RF, doloroso.

Para indicar un procedimiento de ablación es preciso demostrar mediante ECG o Holter ECG la presencia de episodios de FA. Se realiza un ecocardiograma transtorácico para descartar la presencia de cardiopatía estructural importante y la ausencia de dilatación auricular izquierda, ya que se ha observado que uno de los mayores factores predisponentes de fracaso de la ablación es la dilatación auricular que conlleva un remodelado estructural importante.

Habitualmente se prueba con varios regímenes terapéuticos antes de indicar la ablación, aunque en gente joven sin cardiopatía estructural solemos ser menos estrictos.

Se solicita una resonancia magnética (RM) cardíaca o una tomografía computarizada (TC) para estudiar la anatomía de las venas pul-

monares. En estudios hechos con resonancia cardíaca se han visto variantes de la anatomía de las venas pulmonares hasta en un tercio de los pacientes, como la presencia de un tronco común izquierdo o venas accesorias. Con la angiografía, la eco transesofágica o la eco intracardiaca se pueden obtener imágenes en tiempo real de las venas pulmonares. Se realiza una eco transesofágica para descartar trombos en la orejuela, ya que es una contraindicación para realizar la ablación, y se valora si presenta agujero oval permeable.

El acceso vascular se realiza habitualmente por la vena femoral derecha. Se requiere acceder a la AI a través de una o varias punciones transeptales. Una vez situados en la AI, hay que proceder a la anticoagulación del paciente con heparina sódica manteniendo el tiempo de tromboplastina parcial activado entre 250 y 350 s durante el procedimiento, ya que el riesgo embólico es alto.

Con sistemas de navegación electroanatómica (Ensite o Carto) se realiza un mapa anatómico de la AI y de las venas pulmonares, pudiendo hacer una integración de imágenes con las obtenidas en la RM y la TC.

Técnicas de ablación con catéter

No existe un consenso de qué técnica utilizar para conseguir los mejores resultados, ni si hay que emplear la misma técnica para todos. En la mayoría de los casos, el objetivo de la ablación son las venas pulmonares y la zona de unión a la AI. Sin embargo, hasta en un tercio de los pacientes sometidos a ablación de FA existen focos ectópicos en otras localizaciones que pueden iniciar episodios de FA. Por otro lado, el simple aislamiento de las venas pulmonares resulta ineficaz en pacientes con FA permanente o en aquellos que tienen aurículas dilatadas, por lo que pueden precisar ablaciones más extensas de otras zonas:

1. *Ablación en el ostium de las venas pulmonares.* Tras descubrir el origen focal de la FA en la vena pulmonar se comenzó a hacer ablación en la zona de activación más precoz o en la entrada de la vena pulmonar. Esta técnica conseguía unos resultados muy limitados, que no superaban el 50-60% de éxito. Se abandonó esta técnica de buscar y ablacionar únicamente los focos y actualmente lo que se intenta es una desconexión eléctrica de todas las venas pulmonares. Se intenta hacer en el antro de las venas, no en el ostium, para evitar estenosis de las venas pulmonares. La desconexión eléctrica de las venas se puede realizar con RF, habitualmente con catéter irrigado, punto a punto, aunque en la actualidad hay catéteres circulares que intentan aplicar RF en casi la totalidad de la circunferencia del antro de la vena. Para comprobar el aislamiento eléctrico, colocamos un catéter circular con varios electrodos de registro en el interior de la vena, y tenemos que visualizar la desaparición de los potenciales de vena y comprobar bloqueo de salida con estimulación desde el interior de la misma. La ablación segmentaria o antral también se puede realizar con crioablación. Consiste en la destrucción del tejido miocárdico mediante el frío, por congelación. Utiliza un balón que se introduce en la AI mediante una vaina; este balón se hincha, se coloca de forma que ocluya las venas pulmonares y se enfría con óxido nitroso. En este caso también hay que comprobar que las venas estén aisladas eléctricamente.
2. *Ablación circunferencial de las venas pulmonares.* Esta técnica está basada en la realización de lesiones circulares alrededor de las venas pulmonares, de dos en dos, usando un sistema de navegación. El objetivo de la ablación es conseguir que desaparezca la actividad eléctrica en la zona aislada. Posteriormente, tras comprobar que podía aparecer *flutter* izquierdo, se complementó con la realización de líneas de ablación en el techo e istmo mitral.

3. *Ablación de zonas con electrogramas auriculares complejos y fraccionados.* Se trata de identificar las zonas de la AI que presentan electrogramas complejos fraccionados persistentes y estables durante la FA. Estos electrogramas representan zonas de fibrosis y conducción lenta que supondrían el sustrato para el mantenimiento de la FA. El objetivo de la ablación sería eliminarlos tanto en la AI como en la AD. Existen pocos datos acerca de su eficacia y estaría más indicado en la FA persistente.

Resultados clínicos de la ablación

En un metaanálisis¹⁴ publicado en 2009 se aprecia un claro beneficio de la ablación de FA sobre los fármacos antiarrítmicos en el mantenimiento del RS.

Aunque algunos centros presentan una tasa de éxitos del 90% en la FA paroxística, con un 20% de segundos procedimientos, en estudios multicéntricos el porcentaje de éxito está en torno al 70%. En el caso de la FA persistente o permanente, la tasa de éxito baja al 50%.

Las recurrencias de FA tras la ablación pueden ser sintomáticas o asintomáticas, precoces o tardías. La recurrencia precoz de la FA es frecuente durante los primeros 3 meses (hasta un 40%), pero un alto porcentaje de estos pacientes no presentarán nuevos episodios de FA en el seguimiento. Habitualmente mantenemos fármacos antiarrítmicos unos meses tras la ablación, intentando prevenir las recurrencias precoces y así influir de forma positiva en el remodelado anatómico y eléctrico de la AI.

Las recurrencias de FA se suelen tratar con un segundo procedimiento, y habitualmente se producen por reconexión de las venas pulmonares.

Complicaciones de la ablación de la fibrilación auricular

El riesgo descrito de complicaciones mayores es de un 4,5%, y la mortalidad, de un 0,15%¹⁵:

- *Taponamiento cardíaco (1,2%)*. Puede deberse a la punción transeptal o a la manipulación de los catéteres. En caso de producirse hay que revertir la anticoagulación con protamina y realizar una punción pericárdica. En caso de persistencia de sangrado habría que valorar la cirugía.
- *Accidentes embólicos (1%)*. Su incidencia varía mucho según las series (0-7%), y suelen ocurrir en las primeras 24 h tras la ablación, por lo que la anticoagulación ha de ser agresiva tras el procedimiento, y mantenerla durante los primeros 3 meses.
- *Estenosis de las venas pulmonares (1,3%)*. Es una complicación cada vez menos frecuente debido a que las aplicaciones se hacen cada vez más alejadas de la vena. Se considera que la estenosis es severa cuando se reduce su luz en un 70% y los síntomas aparecen habitualmente cuando existe más de una vena estenosada. Los síntomas suelen ser disnea, hemoptisis y dolor torácico, y para diagnosticarla son útiles la RM y la TC. El tratamiento de elección es la angioplastia con balón, y si el resultado no es apropiado, la colocación de un *stent*.
- *Lesiones esofágicas (0,25%)*. El esófago se encuentra en íntima relación con la pared posterior de la AI y con las venas pulmonares, sobre todo las izquierdas. Por este motivo se puede producir una lesión térmica esofágica durante la aplicación de RF. Su incidencia es baja, pero es grave, y puede llegar a ser fatal. Se debe sospechar ante la presencia de disfagia, fiebre y embolias. Se diagnostica con técnicas de imagen no invasiva como RM y

TC. La fibrogastroscofia está contraindicada. La cirugía sería el tratamiento indicado, pero es compleja.

- *Lesión del nervio frénico (0,5%)*. Es una complicación muy infrecuente. Se puede lesionar el nervio frénico derecho al hacer aplicaciones de RF en la vena cava superior y en las venas pulmonares derechas. Es más frecuente en las aplicaciones con balón de crioablación en las venas derechas, por lo que hay que monitorizar el nervio frénico mediante estimulación. Suelen ser asintomáticas y reversibles tras un año de seguimiento.
- *Arritmias auriculares (5-25%)*. Habitualmente se deben a reentradas alrededor de las zonas de conducción lenta creadas con las líneas de ablación. Se recomienda esperar unos 3 meses antes de realizar un nuevo procedimiento, dado que a veces desaparecen de forma espontánea o se controla con fármacos antiarrítmicos.
- *Complicaciones vasculares (0-10%)*. Su frecuencia variable está relacionada con el tamaño de los introductores y con la anticoagulación.

En conclusión, la ablación de la FA es una alternativa razonable al tratamiento farmacológico para prevenir recurrencias de FA en pacientes sintomáticos con FA paroxística. Su eficacia es menor en la FA persistente o permanente, aunque ofrece buenos resultados cuando las aurículas no están dilatadas.

Ablación quirúrgica de la fibrilación auricular

La cirugía de la FA se basa en la creación de cicatrices en el tejido auricular, con el propósito de aislar la conducción aberrante

evitando de este modo los fenómenos de reentrada del estímulo, que pueden no sólo iniciar la arritmia sino también perpetuarla, y además estas “neo-vías” permitirían la reconducción del estímulo normal desde el nódulo sinusal hasta el nódulo AV.

La ablación quirúrgica desarrollada por el Dr. James Cox se inició hace más de 30 años y ha demostrado buenos resultados en la restauración y mantenimiento del RS^{12,16-18}. Las técnicas descritas originalmente, basadas en grandes incisiones y suturas, son agresivas y complejas y, por lo tanto, no están exentas de complicaciones. Los avances tecnológicos de las últimas décadas, así como la demostración de que las venas pulmonares y la AI actúan como focos desencadenantes de la FA en muchos de los pacientes, han incrementado el interés en el desarrollo de estrategias intervencionistas para restaurar el RS¹. En los últimos años la utilización de dispositivos con diferentes fuentes de energía ha permitido realizar las cicatrices de forma rápida y menos invasiva¹⁹⁻²⁶.

Procedimiento de Maze y nuevas técnicas

En 1980 se describía el primer procedimiento quirúrgico en modelos animales para el tratamiento de la FA, denominado “aislamiento de la aurícula izquierda”. La técnica quirúrgica se basaba en la separación eléctrica mediante incisiones entre el nódulo sinusal y el nódulo AV, lo que confinaba la FA en zonas de la AI, a pesar de que condicionaba un empeoramiento hemodinámico de esta²⁷. Años más tarde se describía la técnica del “corridor” (pasillo), en la que se aislaba una banda de miocardio entre el nódulo sinusal y el nódulo AV²⁸. Aunque un 69% de los pacientes se encontraban libres de arritmia tras este procedimiento, las aurículas perdían la contracción mecánica en la mayoría de los casos y un 16% de los pacientes necesitaban el implante de un marcapasos²⁹.

En 1987, Cox realizaba el primer procedimiento en humanos de la técnica denominada “Maze” (laberinto), basada en la división quirúrgica de las aurículas en fragmentos desconectados eléctricamente manteniendo la conducción entre el nódulo sinusal y el nódulo AV¹⁶. Cox necesitó de varias modificaciones respecto a la técnica inicial descrita que culminaron en la denominada “Maze III”. Las series descritas han documentado excelentes resultados con restauración a RS entre el 75 y el 95% de los pacientes, bajo riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) tardío y muy baja mortalidad y morbilidad, con necesidad de marcapasos en el 5-10% de los pacientes^{29,30}. Aunque el procedimiento Maze III puede llevarse a cabo mediante una pequeña incisión torácica, la operación requiere parada circulatoria y circulación extracorpórea. El procedimiento puede desarrollarse solo o junto a otras intervenciones cardíacas como la reparación mitral o la cirugía de revascularización miocárdica^{29,30}. Sin embargo, el procedimiento Maze III se acompaña de tiempos quirúrgicos elevados, riesgo de hemorragia postoperatoria y complicaciones derivadas de la técnica. Por este motivo, en los últimos 15 años se han diseñado diversos dispositivos de aplicación de diferentes fuentes de energía (RF, microondas, crioterapia, láser y ultrasonidos) que realizan cicatrices similares a las incisiones. A través de la aplicación de energía de una forma fácil y segura se acorta el tiempo quirúrgico y se disminuyen las complicaciones, ya que no es preciso parar el corazón, y se puede realizar mediante cirugía mínimamente invasiva. La aplicación de estos tipos de energía facilita la creación de forma rápida y segura de líneas de bloqueo de la conducción eléctrica similares a las realizadas por el procedimiento Maze^{19,23}. La única condición de estos dispositivos es que garanticen la transmuralidad, de manera que la cicatriz no deje zonas “sanas” por donde el estímulo cardíaco pueda reconducir³¹⁻³³. La operación ideal consistiría en un procedimiento epicárdico con la aplicación de energía de forma directa de epicardio a endocardio para

evitar la sobrepenetración y, por lo tanto, sus complicaciones; el tipo de energía debe ser capaz de crear una lesión transmural a través de la grasa epicárdica hasta el músculo auricular. Esto debe desarrollarse sin *bypass* cardiopulmonar, y debe ser efectivo en la ablación tanto de la FA paroxística como de la permanente o el *flutter* auricular, y tiene que desarrollarse a través de técnicas de cirugía mínimamente invasiva.

La RF es probablemente la energía que más se ha utilizado. Mediante el aumento de la temperatura a más de 50 °C se facilita la coagulación y la destrucción celular produciendo una necrosis irreversible.

Las microondas producen una línea de necrosis tisular y edema circundante también mediante calor a 50 °C, a través de una sonda flexible muy manejable y con aplicaciones más rápidas, circunstancia que permite su utilización en un abordaje mínimamente invasivo³⁴. Permite aplicaciones tanto endocárdicas como epicárdicas.

La aplicación de crioterapia es la más antigua. En el tejido auricular genera edema, apoptosis y fibrosis, produciendo cicatrices transmurales con buenos resultados³⁵. A diferencia de las otras, la integridad estructural permanece porque el colágeno no se ve afectado, y tampoco produce trombos. Permite aplicaciones rápidas (< 2 min), tanto epicárdicas como endocárdicas.

El láser puede utilizarse tanto en el endocardio como en el epicardio, produciendo lesiones profundas y uniformes mediante la desnaturalización de las proteínas y la coagulación a nivel celular. En la actualidad es una energía poco aplicada.

La técnica con ultrasonidos de alta frecuencia, de reciente aparición, reparte energía mediante un dispositivo circular, sin necesi-

dad de circulación extracorpórea, pero no permite su uso endocavitario. Los resultados en pacientes con FA permanente son similares a los obtenidos con las otras energías³⁶.

Dado que el cirujano tiene la ventaja de la visualización directa de las estructuras cardíacas, existe un gran interés en la ablación de la FA en pacientes que precisan otros procedimientos cardiológicos. El tiempo necesario del procedimiento varía de 10 a 20 min, lo que contrasta con la hora requerida para el procedimiento Maze. Además, dado que las lesiones se efectúan por frío o calor, se elimina el riesgo de sangrado en comparación con la técnica de “cortar y coser”. Los resultados demuestran la ablación de FA en un 70-80% de los pacientes en los que se realiza cirugía cardíaca de forma concomitante³⁷. Sin embargo, tras la ablación, la FA perioperatoria es común (ocurre hasta en el 50% de los pacientes), aunque a los 3 meses del procedimiento muchos revierten a ritmo sinusal y, por lo tanto, el alta en la FA no es un criterio de fracaso del procedimiento³⁸. El tamaño de la AI, la duración prolongada de la FA, la hipertensión y la edad avanzada son considerados factores pronósticos de fallo del procedimiento³⁹.

Procedimientos asociados a la cirugía de ablación

Además de las diferentes técnicas descritas, existen otros procedimientos quirúrgicos para la FA, como son la reducción del tamaño de la AI, el cierre de la orejuela izquierda (OI) o la denervación cardíaca.

La mayoría de los eventos tromboembólicos se asocian a la formación del trombo en la OI en pacientes con FA, por lo que su exclusión reduciría y eliminaría de forma potencial el riesgo de trom-

boembolismo^{40,41}. De hecho, uno de los procedimientos originales del Maze incluía la escisión de la OI, con un descenso del riesgo de ACV en pacientes no anticoagulados similar al de aquellos anticoagulados con warfarina⁴². Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que corroboren esta conclusión, y en un estudio observacional se encontró una mayor tasa de ACV en los pacientes en los que se había realizado la escisión quirúrgica respecto a los que no habían recibido este procedimiento⁴¹. Se ha postulado que podría ser secundario a la alta tasa de exclusión incompleta durante la cirugía (hasta en el 30%) y la mayor presencia de trombos documentados en estas orejuelas excluidas de forma parcial^{43,44}. Existe un gran interés en el desarrollo de técnicas que permitan la exclusión tanto endocárdica como epicárdica de la OI^{45,46}.

Atriclip es un ejemplo de estos dispositivos, diseñados para ser implantados de forma epicárdica, evitando el contacto con la sangre y eliminando el flujo entre la OI y la aurícula. Su implante bajo visualización directa y en conjunción con otros procedimientos cardíacos podría ayudar a reducir los tromboembolismos en pacientes con FA.

Conclusión

La FA se asocia a patología de la válvula mitral. Según las guías de la FA publicadas por la ESC¹³, la ablación quirúrgica de la FA debería valorarse junto al tratamiento quirúrgico de la valvulopatía, constituyendo una indicación de clase IIa o IIb en función de los síntomas.

La ablación mediante cirugía mínimamente invasiva sin cirugía cardíaca concomitante podría realizarse en pacientes con FA sintomática tras el fracaso de la ablación por catéter (indicación IIb).

En la actualidad, sin embargo, en vista de la magnitud y las complicaciones del procedimiento, este no se realiza de forma rutinaria en todos los centros quirúrgicos, y es constatable una importante heterogeneidad en relación con los tipos de técnicas utilizadas. La disparidad de líneas de ablación, abordajes y dispositivos existentes en la actualidad es reflejo de la ausencia de una técnica que cure la FA en el 100% de los casos y de la existencia del aparato de ablación perfecto. Sin embargo, en los últimos años la cirugía cardíaca ha experimentado una importante evolución y los resultados de la cirugía de la FA pueden considerarse como buenos si tenemos en cuenta que no existe un tratamiento mejor para la FA. La tecnología creciente y las mejoras de las técnicas podrían simplificar este procedimiento y permitir en un futuro ampliar sus indicaciones.

Bibliografía

1. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou M, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-66.
2. Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2296-304.
3. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-40.
5. Wann LS, Curtis AB, January CT, Lowe JE, Estes NA 3rd, Page RL, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:223-42.
6. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Munger TM, Packer DL, Hodge DO, et al. Significant effects of atrioventricular node ablation and pacer-

maker implantation on left ventricular function and long-term survival in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003;92:33-7.

7. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115-23.
8. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation.* 2000;101:1282-7.
9. Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, et al; BiCard Investigators. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1956-63.
10. Andersen HR, Thuesen L, Baggar JP, Vesterlund T, Thomsen PEB. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet.* 1994;344:1523-8.
11. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, et al; Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:167-72.
12. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:2-14.
13. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12:1360-420.
14. Terasawa T, Balk EM, Chung M, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Lau J, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151:191-202.
15. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:32-8.
16. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation, III: develop-

- ment of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101: 569-83.
17. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Ferguson TB Jr, Cain ME, et al. Electrophysiologic basis, surgical development, and clinical results of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. *Adv Card Surg.* 1995;6:1-67.
 18. Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhoud JP, DeGroot KW, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:15-19.
 18. Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:2210-7.
 19. Gillinov AM, McCarthy PM. AtriCure bipolar radiofrequency clamp for intraoperative ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:2165-8.
 20. Gillinov AM, Smedira NG, Cosgrove DM III. Microwave ablation of atrial fibrillation during mitral valve operations. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1259-61.
 21. Gillinov AM, McCarthy PM, Marrouche N, Natale A. Contemporary surgical treatment for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(pt 2):1641-4.
 22. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2004;147-57.
 23. Sie HT, Beukema WP, Ramdat Misier AR, Elvan A, Ennema JJ, Wellens HJ. The radiofrequency modified Maze procedure: a less invasive approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur J Cardiorac Surg.* 2001;19:443-7.
 24. Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, Autschbach R, Doll N, Von Oppell U, et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:919-27.
 25. Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, Freeman S, Anderson JT, Argenziano M, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1939-44.
 26. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:373-80.
 27. Leitch JW, Klein G, Yee R, Guiraudon G. Sinusal node-atrioventricular node isolation: long-term results with the "corridor" operation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17: 970-5.

28. Van Hemel NM, Defauw JJ, Kingma JH, Jaarsma W, Vermeulen FE, De Bakker JM, et al. Long term results of the corridor operation for atrial fibrillation. *Br Heart J*. 1994;71:170-6.
29. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove DM III. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12:25-9.
30. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;12:30-7.
31. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1067.
32. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415:219-26.
33. Thomas SP, Wallace EM, Ross DL. The effect of a residual isthmus of surviving tissue on conduction after linear ablation in atrial myocardium. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4:273-81.
34. Pruitt JC, Lazzara RR, Dworkin GH, Badhwar V, Kuma C, Ebra G. Totally endoscopic ablation of lone atrial fibrillation: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1325-30.
35. Gammie JS, Laschinger JC, Brown JM, Poston RS, Pierson RN, Romar IG, et al. A multiinstitutional experience with the CryoMaze procedure. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:876-80.
36. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, Deville C, Pomar JL, Robin J, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:803-9.
37. Reston JT, Shuhaiber JH. Meta-analysis of clinical outcomes of Maze-related surgical procedures for medically refractory atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:724-30.
38. Ishii Y, Gleva MJ, Gamache MC, Schuessler RB, Boineau JP, Bailey MS, et al. Atrial tachyarrhythmias after the Maze procedure: incidence and prognosis. *Circulation*. 2004;110:1164-1168.
39. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Heart Rhythm*. 2007;4:816-61.
40. Belcher JR, Somerville W. Systemic embolism and left auricular thrombosis in relation to mitral valvotomy. *BMJ*. 1955;2:1000-3.

41. Almahameed ST, Khan M, Zuzek RW, Juratli N, Belden WA, Asher CR, et al. Left atrial appendage exclusion and the risk of thromboembolic events following mitral valve surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18: 364-6.
42. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.* 1996;224:267-73.
43. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J.* 2005;150: 288-93.
44. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:468-71.
45. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation.* 2002;105:1887-9.
46. Gillinov AM, Pettersson G, Cosgrove DM III. Stapled excision of the left atrial appendage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:679-80.

CAPÍTULO VI

Fibrilación auricular: ¿a quién antiagregar y a quién anticoagular?

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES, HUMBERTO MENDOZA RUIZ DE ZUAZU,
MANUEL MARTÍN CASADO Y CRISTINA SÁNCHEZ SÁNCHEZ
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Introducción

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen disminuida su calidad de vida y aumentados los riesgos de ictus, embolismos sistémicos e insuficiencia cardíaca, así como de muerte.

De promedio, la presencia de FA en un paciente multiplica por 5 sus probabilidades de tener un ictus. Sin embargo, este incremento del riesgo no es igual en todos los casos. Cuando coincide con estenosis mitral es 17-20 veces superior al correspondiente por la edad. En la FA sin valvulopatía asociada este riesgo tampoco es homogéneo y varía de unos pacientes a otros según las circunstancias que concurren.

Merece destacarse que el riesgo de ictus apenas depende del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente).

Además, los ictus en pacientes con FA son más graves y discapacitantes, tienen más tendencia a recurrir y presentan un peor pronóstico vital que los no asociados a esta arritmia¹.

El tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de sufrir un ictus y embolismos. Se ha demostrado la eficacia de los anticoagulantes orales y de los antiagregantes, aunque es mayor la de los primeros.

Los anticoagulantes orales antivitamina K han mostrado que causan una reducción relativa del riesgo de presentar un ictus del 64% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 49-74), y para la mortalidad total, del 26% (IC del 95%: 3-43)². Aunque la eficacia del tratamiento antitrombótico para disminuir los embolismos sistémicos ha sido menos valorada, los antivitamina K redujeron el riesgo un 71% (*odds ratio* [OR]: 0,29; IC del 95%: 0,08-1,07) comparado con placebo, y un 50% (OR: 0,50; IC del 95%: 0,33-0,75) comparado con los antiagregantes³. La antiagregación reduce el riesgo relativo (RR) de ictus un 22% (IC del 95%: 6-35)².

En pacientes con FA no valvular sin antecedentes de ictus, el metaanálisis de los ensayos clínicos mostró que los antivitamina K reducen el RR de ictus un 39% (IC del 95%: 22-52) comparado con los antiagregantes, aunque no modificó la mortalidad y aumentó las hemorragias intracraneales^{2,4}. Uno de los ensayos incluidos en estos metaanálisis fue el ACTIVE W, que valoró si la combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) más clopidogrel no era inferior a la anticoagulación; el estudio se suspendió anticipadamente debido a que los anticoagulantes orales mostraron claramente su mayor eficacia⁵.

La antiagregación más estudiada en la FA es con AAS, y recientemente están surgiendo dudas sobre su eficacia, especialmente en

sujetos ancianos. El metaanálisis de siete estudios que la compararon con placebo, o sin tratamiento, mostró que el AAS redujo el RR de ictus un 19% pero sin alcanzar la significación estadística (IC del 95%: -1-35%)², y en sólo uno de los estudios la reducción fue estadísticamente significativa⁶. Además, al aumentar la edad de los pacientes con FA la eficacia relativa de los antiagregantes disminuye, mientras persiste la de los antivitamina K⁷.

El estudio ACTIVE A mostró que, en pacientes con FA no valvular de alto riesgo embólico que no pueden recibir warfarina, el hecho de añadir clopidogrel al AAS disminuye el riesgo de sufrir eventos vasculares (RR: 0,89; IC del 95%: 0,81-0,98; $p = 0,01$), incluido ictus, aunque aumentó la incidencia de hemorragias mayores hasta un 2% al año (RR: 1,57; IC del 95%: 1,29-1,92; $p < 0,001$)⁸. Sus resultados llevaron a que, en la guía de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS) sobre el manejo de la FA, se recomendara la consideración de esta doble antiagregación en los pacientes con FA con indicación para la anticoagulación en los que los antivitaminas K no fueran adecuados (grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B)⁹, y como IB en la 9.^a edición de la guía del American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁰. Sin embargo, cursando con una incidencia de hemorragias mayores próxima a la presente con los antivitaminas K, pensamos que esta opción de doble antiagregación sólo se debería considerar cuando los antivitaminas K no se puedan utilizar por razones distintas al riesgo hemorrágico y que, probablemente, en esta situación la principal elección terapéutica que considerar debería ser alguno de los nuevos anticoagulantes orales, desarrollados en los últimos años, que actúan inhibiendo la trombina o el factor Xa, y que han mostrado que tienen una eficacia y una seguridad parecidas a las de los clásicos antivitaminas K, tal y como se comenta en otro capítulo de este suplemento.

Análisis de la decisión del tratamiento antitrombótico

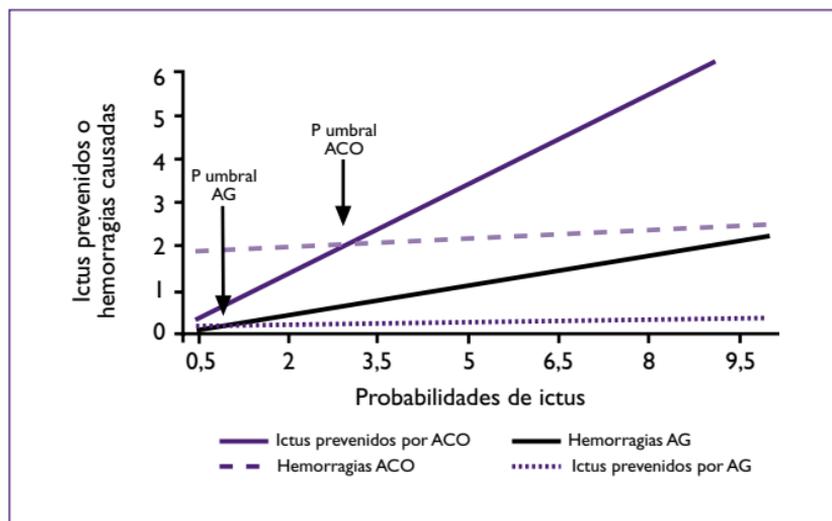
Considerando lo expuesto anteriormente, si todos los pacientes con FA no son anticoagulados es porque la medida no está exenta de riesgos. Tanto la antiagregación como la anticoagulación aumentan el riesgo de presentar hemorragias, por lo que el tratamiento antitrombótico está indicado siempre que el beneficio aportado estimado (definido por el número de ictus prevenidos) exceda al daño provocado estimado (definido por el número de hemorragias causadas).

Para una concreta reducción relativa del riesgo con un determinado tratamiento, como antes se ha descrito, el número de eventos prevenidos (reducción absoluta del riesgo) guarda una relación directa con la probabilidad de presentarlo sin tratamiento. Por lo tanto, el número absoluto de ictus prevenidos con antiagregantes o con anticoagulantes está influido por la probabilidad de ictus que tenga el paciente al que se le aplique.

Se fija el umbral de tratamiento en la probabilidad de presentar un ictus por encima de la cual hay un beneficio neto con el tratamiento, porque el número de ictus prevenidos excede los perjuicios por las hemorragias causadas. Hay dos umbrales de tratamiento: uno para los antiagregantes y otro para los anticoagulantes (fig. 1). El tipo de tratamiento antitrombótico concreto será el que aporte un mayor beneficio neto estimado.

Así, la indicación y el tipo de tratamiento antitrombótico deben individualizarse para cada paciente según el riesgo de ictus y el riesgo de sufrir hemorragias con el tratamiento que tenga. Por consiguiente, la clave para decidir si un paciente precisa tratamiento antitrombótico, y cuál en concreto, es disponer de una

Figura 1. Probabilidades de ictus umbrales para el tratamiento anticoagulante (ACO) y antiagregante (AG) en función del exceso de hemorragias mayores causadas por el tratamiento.



predicción precisa del riesgo que presenta de sufrir un ictus sin tratamiento y del exceso de hemorragias provocadas con él.

Predicción del riesgo de ictus

La presencia de una cardiopatía valvular, especialmente la existencia de una prótesis valvular mecánica o estenosis mitral, supone un muy alto riesgo embólico y de ictus. En pacientes con FA no valvular, el análisis multivariante de los datos acumulados con diferentes estudios ha valorado cuáles son las situaciones proclives para el desarrollo de ictus, y se han identificado cuatro factores de riesgo independientes y consistentes: haber tenido un ictus, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolismo sistémico previo, la edad avanzada, la hipertensión arterial o hipertensión sistólica

y la diabetes mellitus. Sorprendentemente, la presencia de insuficiencia cardíaca no se ha confirmado como un factor de riesgo consistente e independiente¹¹. El antecedente de ictus, AIT o embolismo sistémico es el factor con más peso y, como en el caso de la cardiopatía valvular, su mera presencia confiere un riesgo suficiente como para justificar la anticoagulación, salvo que esté formalmente contraindicada. Para los demás pacientes con FA no valvular se requiere una estimación más precisa de la probabilidad que presentan de sufrir un ictus. Para ello se han diseñado sistemas integrados de valoración de riesgo, y con este fin se han desarrollado, al menos, quince escalas diferentes.

De los múltiples sistemas existentes, el CHADS₂ es el más popular por su sencillez; las principales guías sobre el manejo de la FA recomiendan su uso. Consiste en obtener una puntuación tras la suma de la aportada por cada uno de los cinco ítems incluidos: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor o igual a 75 años y diabetes mellitus, con 1 punto por la presencia de cada uno de ellos; además de haber sufrido un ictus o AIT previo, cuya presencia aporta 2 puntos¹² (tabla 1).

La escala CHA₂DS₂-VASc añade al tradicional CHADS₂ la consideración de dos nuevos factores de riesgo de ictus: el sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o presencia de placas de ateroma en la aorta), y enfatiza la importancia del envejecimiento. El sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular añaden 1 punto por cada uno de ellos; además, establece tres tramos etarios, aplicando 1 punto a la edad comprendida entre los 65 y los 74 años, y aumenta la puntuación a 2 para los pacientes con 75 años o más¹³ (tabla 1). Su utilización sólo está recomendada por la guía de la European Society of Cardiology (ESC)¹⁵ cuando la puntuación del CHADS₂ es menor de 2.

Tabla 1. Escalas de estimación del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Escala CHADS₂¹²

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Antecedentes de ictus	2

Escala CHA₂DS₂-VASc¹³

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca/Disfunción VI	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Embolismo, ictus o AIT	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Escala ATRIA¹⁴

Factor de riesgo	Puntuación sin ictus previo	Puntuación con ictus previo
Edad ≥ 85 años	7	9
Edad 75-84 años	5	7
Edad 65-74 años	3	7
Edad < 65 años	0	8
Sexo femenino	1	1
Diabetes mellitus	1	1
Hipertensión arterial	1	1
Proteinuria	1	1
Aclaramiento de creatinina < 45 ml/m	1	1

AIT: ataque isquémico transitorio; VI: ventrículo izquierdo.

La última escala propuesta es la ATRIA¹⁴, en la que destaca el gran peso que otorga a la edad avanzada y la inclusión del sexo femenino, al igual que la escala CHA₂DS₂-VASc, y la incorporación de la enfermedad renal como factor de riesgo tromboembólico en la FA (tabla 1). La incidencia de eventos según el estrato de riesgo mostrada en su validación interna inicial se indica en la tabla 2. La capacidad para clasificar correctamente a los pacientes según su riesgo, o la capacidad discriminatoria, se mide con el estadístico C; cuando su valor es 0,5 indica que esta capacidad no es mayor que la conferida por el azar, y un valor de 1 indica que es perfecta. La escala ATRIA mostró un valor del estadístico C de 0,73, ligeramente superior al de las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, aunque los resultados requieren validaciones externas.

Lamentablemente, ninguno de los sistemas de estimación del riesgo de ictus es perfecto. Cuando diferentes escalas se han aplicado a una misma cohorte sólo han mostrado un moderado acuerdo entre ellas en la clasificación de los pacientes¹⁶. Ninguna tiene en cuenta ni la duración ni la gravedad de los factores de riesgo considerados, lo cual probablemente tenga alguna repercusión. Además, su precisión en la discriminación del riesgo, medida por el estadístico C, es moderada. Por último, la tasa de incidencia de ictus para una misma puntuación en cualquiera de las escalas es diferente entre unas cohortes y otras.

Las incidencias de ictus presentadas en pacientes con FA no valvular que no recibieron tratamiento anticoagulante en la cohorte de validación inicial, y en otras validaciones posteriores, según las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, se muestran en la tabla 2.

La escala CHA₂DS₂-VASc mejora levemente la discriminación global de los pacientes en lo referente al riesgo de ictus con respecto

a la CHADS₂. En diversas cohortes de validación la CHADS₂ mostró en tres categorías (bajo, intermedio y alto riesgo) unos valores del estadístico C entre 0,58 y 0,72 y entre 0,60 y 0,71 cuando se consideró como variable continua; los valores respectivos para la CHA₂DS₂-VASc fueron entre 0,52 y 0,85 y entre 0,67 y 0,72^{13,18-22}. Sin embargo, su principal aportación es que es más certera en la catalogación de pacientes con riesgo bajo de ictus; es decir, los pacientes etiquetados como de riesgo bajo realmente presentan una baja probabilidad de sufrir un ictus. En otras palabras, tiene un mayor valor predictivo negativo que la CHADS₂.

Predicción del riesgo de hemorragias

El segundo elemento clave para la decisión terapéutica es el exceso de hemorragias que se prevé pueda estar causado por el tratamiento antitrombótico.

La tasa de incidencia de complicaciones hemorrágicas con el tratamiento anticoagulante descrita muestra una gran disparidad debido a que los resultados dependen del tipo de estudio del que se hayan extraído y, fundamentalmente, de las características de los pacientes analizados. Como promedio, la incidencia anual de hemorragias mayores oscila del 1,1 al 5%^{19,23-26}, y es menor en pacientes más controlados, como los integrantes de ensayos clínicos, que en los incluidos en registros²⁷. La variabilidad en los resultados del *International Normalized Ratio* (INR) en los pacientes tratados con antivitamina K tiene una clara influencia tanto en los resultados de eficacia como de seguridad del tratamiento anticoagulante^{28,29}.

Como ocurre con el riesgo de ictus, el riesgo de presentar una hemorragia mayor con tratamiento anticoagulante es muy diferente de unos pacientes a otros según las circunstancias que en

Tabla 2. Incidencias de ictus según las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y ATRIA

Incidencias de ictus en diferentes cohortes de pacientes con fibrilación auricular no valvular según la escala CHADS₂

	Gage 2001 ¹²	Singer 2009 ¹⁷	Olesen 2011 ¹⁸	Friberg 2012 ¹⁹
Puntuación CHADS ₂	Tasa de ictus en %-año (IC del 95%)	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus, AIT o embolismo en %-año
0	1,9 (1,2-3)	0,37	1,67	0,9
1	2,8 (2-3,8)	1,19	4,75	4,3
2	4 (3,1-5,1)	2,54	7,34	6,1
3	5,9 (4,6-7,3)	3,89	15,47	9,9
4	8,5 (6,3-11,1)		21,55	14,9
5	12,5 (8,2-17,5)	6,34	19,71	16,7
6	18,2 (10,5-27,4)		22,36	17,2

Incidencias de ictus en diferentes cohortes de pacientes con fibrilación auricular no valvular según la escala CHA₂DS₂-VASc

	Lip 2010 ¹³	Olesen 2011 ¹⁸	Friberg 2012 ¹⁹
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus en %-año	Tasa de ictus, AIT o embolismo en %-año
0	0	0,78	0,3

1	0,7	2,01	0,9
2	1,9	3,71	2,9
3	4,7	5,92	4,6
4	2,3	9,27	6,7
5	3,9	15,26	10
6	4,5	19,74	13,6
7	10,1	21,5	15,7
8	14,2	22,38	15,2
9	100	23,64	17,4

Incidencias de ictus en la cohorte inicial de pacientes con fibrilación auricular no valvular según la escala ATRIA¹⁴

Nivel de riesgo ATRIA

Tasa de eventos tromboembólicos en %-año

Bajo (0-5 puntos) 0,63

Medio (6 puntos) 1,91

Alto (7-15 puntos) 3,89

AIT: ataque isquémico transitorio; IC: insuficiencia cardiaca.

él concurren, y también se han identificado factores de riesgo de sangrado, entre los que se encuentra la edad avanzada, habiéndose descrito una incidencia anual que alcanza el 13,1% cuando los pacientes tienen más de 80 años³⁰.

Ante esta disparidad, en una decisión terapéutica individualizada no importan los valores medios globales sino los esperados para un paciente concreto. Para la estimación del riesgo hemorrágico se han elaborado varias escalas predictoras. Las más conocidas son el *Outpatient Bleeding Risk Index* (OBRI)³¹, la HEMMOR₂HAGES³², la HAS-BLED²⁶ y la ATRIA²⁴. Sus características se muestran en la tabla 3. De todas, la HEMMOR₂HAGES es la más difícil de aplicar por el gran número de ítems que considera y porque uno de ellos es la determinación de susceptibilidad genética al sangrado, habitualmente no disponible.

La incidencia de hemorragias mayores observadas en cohortes de pacientes anticoagulados según el nivel de riesgo con diferentes escalas se muestra en la tabla 4.

A estas escalas se pueden efectuar algunas objeciones. En primer lugar, salvo la HAS-BLED, ninguna considera la calidad de la anticoagulación en las cohortes en las que fueron validadas, lo cual, como ya se comentó previamente, influye en la eficacia y la seguridad de la anticoagulación con antivitamina K^{28,29}. Al igual que ocurre con las escalas del riesgo de ictus, cuando diferentes escalas predictoras del riesgo hemorrágico se aplican a una misma cohorte, han mostrado un moderado acuerdo en la clasificación de los pacientes. Finalmente, y tal vez la más importante, todas ellas en sus validaciones mostraron que su poder de discriminación es moderado, con valores del estadístico C entre 0,6 y 0,74^{19,24,26,31-33,35,36}, admitiéndose que para que este estadístico tenga una auténtica utilidad clínica debe superar el valor de 0,8³⁷.

Tabla 3. Escalas de estimación del riesgo de sangrado**Escala OBRI³¹**

Factor de riesgo	Puntuación
≥ 65 años	1
Antecedentes de ictus	1
Antecedentes de hemorragia	1
IAM reciente o Hto < 30%, Cr > 1,5 mg/dl, o DM	1

Riesgo bajo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1-2 puntos. Riesgo alto: 3-4 puntos

Escala ATRIA²⁴

Factor de riesgo	Puntuación
Anemia	3
Aclaramiento Cr < 30 ml/m o diálisis	3
≥ 75 años	2
Antecedentes de hemorragia	1
HTA	1

Riesgo bajo: 0-3 puntos. Riesgo intermedio: 4 puntos. Riesgo alto: 5-10 puntos

Escala HAS-BLED²⁶

Factor de riesgo	Puntuación
HTA	1
Alteración en pruebas renales o hepáticas	1 o 2 (1 por cada una)
Antecedentes de ictus	1
Antecedentes de hemorragia	1
Labilidad en control del INR	1
≥ 65 años	1
Consumo de fármacos o alcohol	1 o 2 (1 por cada uno)

Riesgo bajo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1-2 puntos. Riesgo alto: ≥ 3 puntos

Tabla 3. Escalas de estimación del riesgo de sangrado (Continuación)

Escala HEMORR₂HAGES³²

Factor de riesgo	Puntuación
Antecedentes de hemorragia	2
Enfermedad hepática o renal	1
Abuso de alcohol	1
Patología maligna	1
≥ 75 años	1
Recuento de plaquetas bajo o alteración en la función plaquetaria	1
HTA	1
Anemia	1
Factores genéticos	1
Riesgo importante de caída	1
Antecedentes de ictus	1
Riesgo bajo: 0-1 puntos. Riesgo intermedio: 2-3 puntos. Riesgo alto: ≥ 4 puntos	

Cr: creatinina; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; Hto: hematocrito; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: International Normalized Ratio.

Para el establecimiento del umbral de tratamiento con AAS se considerarán el número de ictus prevenidos y el exceso de hemorragias mayores atribuibles a este tratamiento.

El tratamiento con AAS aproximadamente duplica el riesgo de sufrir hemorragias respecto a controles sin tratamiento, pero no está bien precisado cuál es el incremento absoluto del riesgo que implica. Un amplio metaanálisis de los estudios que valoraron los resultados de la utilización de AAS en la prevención de la enfermedad cardiovascular mostró que en la prevención primaria incrementa anualmente un 0,02% las hemorragias mayores extra-

craneales y un 0,004% los ictus hemorrágicos; en la prevención secundaria, los incrementos fueron un 0,04 y un 0,04%, respectivamente³⁸. Estos riesgos son similares a los descritos en una revisión sobre el tema³⁹. En un ensayo posterior, en la prevención primaria el incremento anual de hemorragias mayores fue del 0,091%⁴⁰. En otro metaanálisis el incremento anual absoluto de las hemorragias gastrointestinales mayores por el AAS fue del 0,12 (IC del 95%: 0,07-0,19)⁴¹. No sabemos cuántos de estos pacientes estaban recibiendo simultáneamente inhibidores de la bomba de protones, pero este tratamiento disminuye el riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor (OR: 0,34; IC del 95%: 0,21-0,57)⁴².

Cabe suponer que estos promedios varíen de unos pacientes a otros en función de la presencia o no de factores que aumentan el riesgo hemorrágico, aunque no se ha valorado la incidencia de hemorragias mayores según diferentes niveles de riesgo aplicando las escalas de predicción en cohortes de pacientes en tratamiento con AAS.

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en las guías de manejo de la fibrilación auricular

Los pacientes con FA que tienen cardiopatía valvular, especialmente estenosis mitral o válvulas protésicas, presentan un alto riesgo de ictus, y en todas las guías se recomienda insistentemente la anticoagulación (fig. 2), aunque esta situación está menos valorada en ensayos clínicos que la FA no valvular; incluso estos pacientes fueron excluidos en los ensayos publicados en los que se valoraba los nuevos anticoagulantes orales.

En la guía de la ACCF/AHA/HRS sobre el tratamiento de la FA⁴⁵ se recomienda la anticoagulación en los pacientes con cualquier fac-

Tabla 4. Incidencia de hemorragias mayores en diferentes cohortes de de riesgo con diferentes escalas

OBRI ³¹		OBRI ³³	
Puntos	Hemorragia mayor*	Puntos	Hemorragia mayor*
0	3 (0-8)	0	0 (0-9,4)
1-2	8 (3-12)	1-2	2,2 (1-4)
3-4	30 (0-62)	3-4	12,3 (5,3-24,3)

ATRIA ²⁴		HAS-BLED ²⁶	
Puntos	Hemorragia mayor*	Puntos	Hemorragia mayor*
0	0,40	0	1,13
1	0,55	1	1,02
2	0,97	2	1,88
3	1,01	3	3,74
4	2,62	4	8,70
5	5,65	5	12,5
6	4,95	6	-
7	5,17	7	-
8	9,61	8	-
9	12,43	9	-
10	17,25		

*Porcentaje-año (IC del 95%).

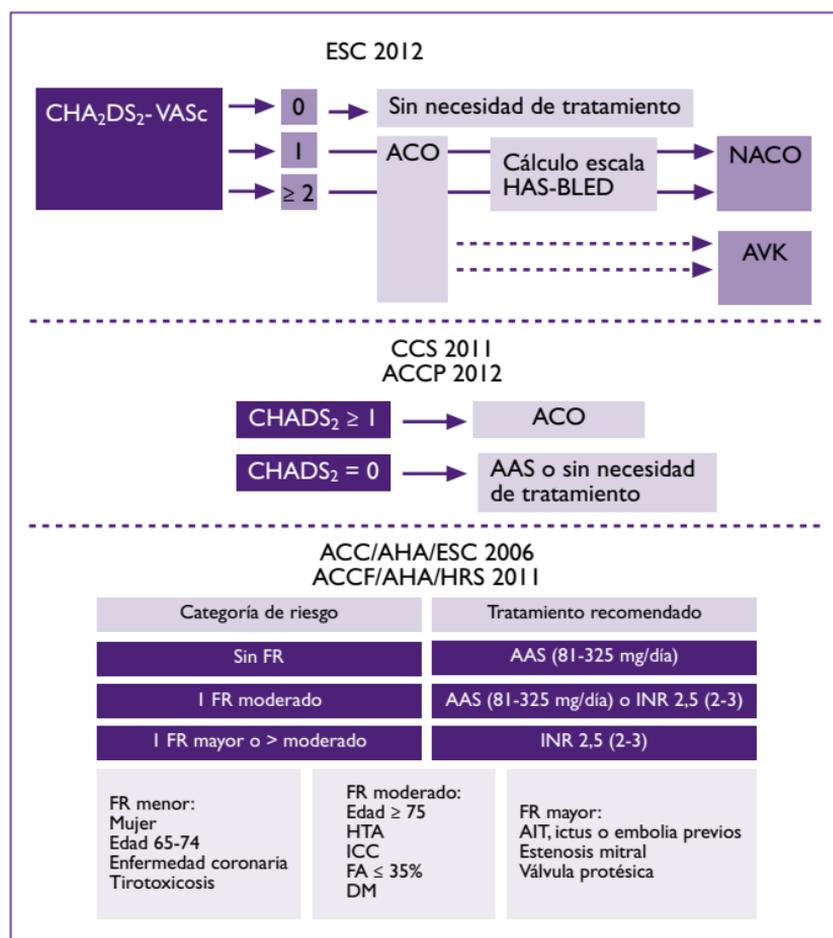
tor de riesgo mayor o más de un factor de riesgo moderado. Para los pacientes con un factor de riesgo moderado, tanto la anticoagulación como el AAS son opciones válidas. En los pacientes sin factores de riesgo, la recomendación es el AAS. Los factores de

pacientes anticoagulados por fibrilación auricular según los niveles

HAS-BLED ³⁴		HEMORR ₂ HAGES ³²	
Puntos	Hemorragia mayor*	Puntos	Hemorragia mayor*
0	0	0	1,9 (0,6-4,4)
1	1,2	1	2,5 (1,3-4,3)
2	2,2	2	5,3 (3,4-8,1)
3	5,9	3	8,4 (4,9-13,6)
4	7,0	4	10,4 (5,1-18,9)
≥ 5	19,4	≥ 5	12,3 (5,8-23,1)

riesgo mayor son: prótesis valvulares cardíacas, estenosis mitral y haber sufrido un ictus, AIT o embolismo sistémico previo. Los factores de riesgo moderado son: edad igual o superior a 75 años, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección

Figura 2. Tratamiento antitrombótico recomendado en la fibrilación auricular según las principales guías de práctica clínica: European Society of Cardiology (ESC)⁴³, Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁴⁴, American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁰ y American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS)⁴⁵. ACO: tratamiento anticoagulante; NACO: nuevos anticoagulantes orales; AVK: fármacos antivitaminas K; AAS: ácido acetilsalicílico; FR: factor de riesgo; INR: International Normalized Ratio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FA: fibrilación auricular; DM: diabetes mellitus; AIT: ataque isquémico transitorio



del ventrículo izquierdo igual o inferior a 35% y diabetes mellitus. En la anticoagulación con antivitaminas K el objetivo será un INR de 2-3, excepto en los portadores de prótesis valvulares, que será de 2,5-3,5. La dosis de AAS recomendada son 81-325 mg/día. Estas recomendaciones equivalen a que en los pacientes con FA no valvular la anticoagulación se debe efectuar en pacientes con un CHADS₂ mayor o igual a 2, el tratamiento AAS en los CHADS₂ igual a 0, y que cualquiera de las dos opciones son válidas en pacientes con CHADS₂ igual a 1.

Las recomendaciones del ACCP⁴⁶ eran similares a las de la guía de la ACCF/AHA/HRS hasta su recién publicada 9.^a edición¹⁰, en la que las cambiaron y son similares a las propuestas en la guía de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁴⁴, que recomienda la anticoagulación con CHADS₂ mayor o igual a 1, dejando sólo el AAS para CHADS₂ igual a 0.

Las recientes Guías de la ESC 2012⁴³ en FA recomienda utilizar preferentemente la escala CHA₂DS₂-VASc en lugar de la CHADS₂, para facilitar la identificación de pacientes con FA con menor riesgo tromboembólico. La anticoagulación oral se recomienda para todo paciente con FA (I/A), excepto los de bajo riesgo (edad < de 65 años y FA sin otros factores de riesgo). Los nuevos anticoagulantes (NACO) obtienen el máximo nivel de recomendación (I/A) para la anticoagulación oral. Además, se recomiendan como tratamiento preferente frente a los AVK, en la mayoría de los pacientes con FA no valvular (IIa/B).

Comentario

No podemos establecer con exactitud cuál es el incremento del riesgo que los antitrombóticos, tanto con antivitaminas K como

con AAS, pueden suponer en un paciente concreto para poder definir el valor de la probabilidad individual de ictus que suponga su umbral de tratamiento. Además, tampoco tenemos capacidad para determinar con precisión el riesgo de ictus que puede presentar. Las escalas de predicción nos aproximan en estas averiguaciones. No obstante, las consecuencias y la utilidad de la toma de decisiones en función de la aplicación de las escalas de estimación de riesgo de ictus y sangrado no se han valorado de forma prospectiva en ensayos clínicos⁴⁷. Como consecuencia, la decisión terapéutica óptima es difícil de determinar, especialmente en pacientes que presentan un balance beneficio-riesgo muy ajustado. Esto ocurre mayoritariamente en pacientes con un riesgo de ictus moderadamente aumentado. Si en pacientes con alto riesgo de ictus está clara la recomendación de la anticoagulación, en el extremo contrario, los de muy bajo riesgo serán candidatos al AAS, o incluso a no recibir ningún tratamiento antitrombótico; pero hay una franja de riesgo bajo-moderado imprecisa para la que las recomendaciones no son tan evidentes, y es objeto de cierta disparidad en las recomendaciones de las guías de práctica clínica (fig. 2).

La tendencia de las nuevas guías es ampliar las situaciones en las que se recomienda la anticoagulación. Así, en la de la ACCP¹⁰ y en la de la CCS⁴⁴ la recomendación de anticoagulación se extiende hasta incluir a los pacientes con CHADS₂ igual a 1, y en la de la ESC¹⁵ se aboga por reclasificar a los pacientes con CHADS₂ menor de 2 con la nueva escala CHA₂DS₂-VASc que considera nuevos factores de riesgo de ictus o magnifica el efecto de la edad, y se aconseja anticoagular a pacientes con CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 2 y considerarla en aquellos con CHA₂DS₂-VASc igual a 1. Subyace una intención por dejar sin anticoagular sólo a aquellos pacientes que verdaderamente tienen un bajo riesgo de ictus, buscando un descenso en la incidencia de estos. La eficacia de esta reorientación la sugieren algunos estudios epidemiológicos en los que con

la anticoagulación se observaron menores incidencias de ictus que con los antiagregantes o con ningún tratamiento antitrombótico en pacientes con FA no valvular y CHADS₂ igual a 1^{48,49}. Sin embargo, estos resultados se han de interpretar con cautela porque están extraídos de estudios retrospectivos y sin aleatorización en la asignación del tratamiento, y sería deseable que el beneficio de la anticoagulación en estos estratos de riesgo moderado-bajo estuviera demostrado en estudios prospectivos controlados.

Algunas de las circunstancias que son factores de riesgo para ictus también los son para presentar sangrados, por lo que la mayoría de los pacientes presentan riesgo de ambas patologías. Muchos de los pacientes con FA no valvular se encuentran en una categoría de riesgo intermedio o alto de sangrado, y si observamos la incidencia descrita de hemorragias mayores en tales situaciones (tabla 4), es probable que, de producirse, anularían los efectos positivos causados por el esperable número de ictus prevenidos, especialmente si el paciente presenta un riesgo de ictus moderado-bajo en los que los ictus prevenidos son menos. En un estudio realizado en España en pacientes anticoagulados por FA, cuando la puntuación HAS-BLED era mayor o igual a 3 presentaron más hemorragias mayores que eventos tromboembólicos, y eso que sólo incluyeron a pacientes que en los 6 meses previos tuvieron el INR entre 2 y 3 (tiempo en rango terapéutico próximo al 100%)³⁴.

Extender la indicación de la anticoagulación, incluyendo a pacientes con riesgo de ictus más bajo, evidentemente disminuirá su incidencia, pero con un planteamiento de búsqueda del máximo beneficio neto posible también deben considerarse los daños causados por hemorragias, y las decisiones terapéuticas han de establecerse en función de un balance beneficio-riesgo. Con este enfoque, en la cohorte de pacientes del *Euro Heart Survey* se apreció que, cuando la puntuación HAS-BLED era superior a la de la

CHADS₂, el riesgo de sangrados contrarrestaba el beneficio de la reducción de ictus²⁶.

Con este planteamiento de calcular el beneficio neto de la anticoagulación en la FA restando al número de ictus isquémicos y embolismos sistémicos prevenidos el número de hemorragias intracraneales provocadas, considerando que estas tengan un impacto 1,5 veces mayor que un ictus, en una cohorte de 13.559 pacientes se observó que este beneficio neto sólo se producía cuando la CHADS₂ era mayor o igual a 2¹⁷.

Si los nuevos anticoagulantes, comparados con los antivitaminas K, mantienen la eficacia y disminuyen la incidencia de sangrados, especialmente hemorragias intracraneales, disminuirán la probabilidad de ictus en la que se establece el umbral para la anticoagulación, tal como demostró un análisis de decisión formal publicado⁵⁰.

La recomendación de anticoagular con CHADS₂ mayor o igual a 1 o CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 1 se efectúa sin una consideración explícita del riesgo de sangrado; por lo tanto, es adecuada siempre que este no sea muy alto; pero como norma general nos parecen más idóneas las recomendaciones de la ACCF/AHA/HRS⁴³, en las que en pacientes con sólo un factor moderado de riesgo de ictus (equivalente a un CHADS₂ = 1) pueden ser válidas tanto la anticoagulación como la antiagregación. Aunque tenga el inconveniente de que muchos —tal vez la mayoría— de los pacientes con FA no valvular queden en una recomendación ambigua, es precisamente en estos pacientes de riesgo intermedio en los que es más pertinente analizar pros y contras e individualizar el tratamiento, a ser posible con una decisión compartida con el paciente, sin el estigma de otras recomendaciones más taxativas que sólo tengan en cuenta la reducción de la incidencia de ictus.

Bibliografía

1. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
3. Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart*. 2008;94:1607-13.
4. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186.
5. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
6. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin in prevention of stroke on atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1993;3:181-8.
7. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs R, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-6.
8. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
9. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes III AM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:104-23.
10. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl: e531S-e575S.

11. Hart RG, Pearce LA. Current status of stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2009;40:2607-10.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of a clinical classifications schemes for predicting stroke: results of the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
13. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
14. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. International Stroke Conference Oral Abstracts. Abstract 186: A new risk model to predict stroke in atrial fibrillation. *Stroke*. 2012;43 Suppl 1.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
16. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008;39:1901-10.
17. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297-305.
18. Olesen J, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
19. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012; doi: 10.1093/eurheartj/ehr488. First published online: January 13, 2012.
20. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:810-5.
21. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GYH. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39-48.

22. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:25-30.
23. Warkentin AE, Donadini MP, Spencer FA, Lim W, Crowther M. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-Analysis. *J Thromb Haemost.* 2012 Jan 18. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04635.x. (En prensa).
24. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
25. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol.* 2011;3:351-8.
26. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100.
27. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374:1947-8.
28. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalizations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2012;129:32-5.
29. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart.* 2005;91:472-7.
30. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
31. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91-9.

32. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
33. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an Anticoagulation Clinic. Assessment by Indication and Implications for Care. *J Gen Intern Med.* 2005;20:1008-13.
34. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gávez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012, Feb 7. (En prensa).
35. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173-80.
36. Nerella N. A 5-item score predicted risk for warfarin-associated major hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *ACP Journal Club.* 2011;155:13.
37. Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA.* 1982;247:2543-6.
38. Antithrombotic Trialist' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.
39. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use. An update. *Stroke.* 2005;36:1801-7.
40. Fowkes FG, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:841-8.
41. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin; what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:897-908.
42. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:762-8.
43. Task Force Members. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012 Aug 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22922413.

44. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.
45. Fuster V, Rydén 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-e367.
46. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians evidence-based clinical guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:546S-92S.
47. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol.* 2011;90:1191-200.
48. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P, et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1. *Thromb Haemost.* 2010;103:833-40.
49. Lee BH, Park JS, Park JH, Park JS, Kwak JJ, Hwang ES, et al. The effect and safety of the antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS2 score 1. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:501-7.
50. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4:14-21.

CAPÍTULO VII

Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular

ANTONI RIERA-MESTRE, DAVID CHIVITE GUILLÉN Y FRANCESC FORMIGA PÉREZ
*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

Introducción

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) aumenta con la edad, de forma que, mientras que en la población general la prevalencia se sitúa en torno al 0,4-1%, esta llega alrededor del 10% en los sujetos mayores de 80 años^{1,2}. Considerando el progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados y la optimización del tratamiento en fase aguda de las enfermedades cardíacas, se prevé que su prevalencia aumentará considerablemente, y se estima que el porcentaje de pacientes con FA se duplicará en los próximos 30 años, siendo el 50% mayores de 80 años¹.

El ictus asociado a FA es más grave, incapacitante y con una mayor mortalidad que el asociado a otras patologías³. Se estima que la mortalidad asociada al ictus por FA es del 25% a los 30 días del evento, y del 50% a los 12 meses de este^{4,5}. Asimismo, las recurrencias tras un primer ictus por FA presentan mayores tasas de recurrencia que aquellos pacientes con ictus por patología carotídea⁶.

Además, la FA también representa una importante carga económica para los sistemas sanitarios. Se estima que aproxima-

damente el 50% del coste anual se debe a la hospitalización, seguida del gasto farmacéutico, que supone entre un 15 y un 23%, y el resto es atribuible a consultas médicas, pruebas complementarias y pérdida de productividad por inactividad laboral⁷⁻⁹. La coexistencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad coronaria o hipertensión arterial (HTA) se asocia a un gasto más elevado, ya que la FA favorece la aparición de complicaciones en estos pacientes. A los costes directos que supone la FA debemos añadir algunos indirectos como el coste de la rehabilitación y el consumo de recursos sociosanitarios asociados al ictus⁷.

Así pues, por su elevada frecuencia, morbimortalidad y coste sanitario, el manejo terapéutico de la FA, especialmente en cuanto a la prevención del ictus cardioembólico, es de suma importancia. Antes de iniciar el tratamiento antitrombótico en la FA, debemos realizar, tal y como se ha comentado en el capítulo anterior, una valoración de los riesgos embólico y hemorrágico. La indicación de anticoagular a un paciente afectado por una FA tiene que mostrar un beneficio entre la prevención del desarrollo de eventos embólicos y el riesgo de hemorragia por el tratamiento. Cuando se habla de riesgo de sangrado, se hace referencia a la hemorragia mayor. La hemorragia mayor se puede definir con diferentes matices, pero en general la definición más aceptada es la realizada por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): aquel sangrado que se acompaña de un descenso de las cifras de hemoglobina igual o mayor de 2 g/dl, o que requiere transfusión de 2 o más concentrados de hematíes, que ocurre en un órgano crítico o aquella hemorragia que ocasiona la muerte del paciente¹⁰. En este sentido, las tasas actuales de complicaciones hemorrágicas intracerebrales en pacientes que están en terapia con anticoagulantes orales se sitúan entre un 0,1 y un 0,6%¹¹. El riesgo de sangrado también se incrementa

de acuerdo con la escala CHADS₂, pues comparten diferentes factores de riesgo. Así, en un estudio con 472 pacientes mayores de 65 años (32% eran > 80 años) con FA, en el primer año de tratamiento con warfarina, los pacientes con CHADS₂ mayor o igual a 3 presentaban un riesgo más elevado de hemorragia mayor (riesgo relativo [RR]: 8,19; intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,37-19,88). Además, el 26% de los pacientes mayores de 80 años habían dejado el tratamiento anticoagulante, mayoritariamente por motivos de seguridad (17 pacientes por sangrado, 9 por caídas, 5 por incumplimiento, 3 por coagulopatía y uno por reacción dermatológica)¹².

Cabe destacar que la valoración del tratamiento antitrombótico y la elección del mismo es independiente de la estrategia que se siga con el paciente respecto al control de la frecuencia o del ritmo cardíaco. Es decir, que en cada paciente habrá que valorar si debe añadirse un frenador del nódulo auriculoventricular o un fármaco antiarrítmico y decidir el mejor tratamiento antitrombótico. Ambas estrategias, junto con el riesgo de sangrado, deben reevaluarse en cada visita, ya que todas ellas pueden variar evolutivamente. Si el riesgo de hemorragia supera al de ictus, el beneficio de la anticoagulación no compensará.

El principal objetivo del tratamiento antitrombótico debe ser la minimización del riesgo embólico de la FA, equilibrando este beneficio con el riesgo hemorrágico. Analizaremos los beneficios y las limitaciones de los fármacos antivitaminas K (AVK), de la antiagregación y profundizaremos en la evidencia científica que existe respecto al uso de los nuevos anticoagulantes orales (ACO) en la FA. Previamente, y debido a la estrecha relación entre la FA y sus principales factores de riesgo, HTA, diabetes mellitus (DM) u obesidad, hablaremos también de las posibles medidas preventivas y coadyuvantes.

Medidas preventivas y coadyuvantes en la fibrilación auricular

Respecto al tratamiento, como en otras enfermedades cardiovasculares, el primer aspecto debe ser la aplicación de medidas preventivas, incidiendo en los factores etiológicos de la FA mediante cambios en el estilo de vida (tabla I). Estas medidas deben garantizar el control de sus principales factores de riesgo con la finalidad de evitar o enlentecer el desarrollo del remodelado cardíaco. Así pues, los programas de prevención poblacionales deben ir destinados fundamentalmente al control de la HTA, la DM o la obesidad, de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC). Los cambios en el estilo de vida se deben realizar en todos los pacientes con factores de riesgo vascular, independientemente de que reciban tratamiento farmacológico. Además, es preciso calcular el riesgo vascular global para poder realizar una adecuada individualización terapéutica, destinada a alcanzar los objetivos de control para cada factor de riesgo como recomiendan las guías actuales¹³.

Con independencia de estas medidas generales para el control de los factores de riesgo vascular, existen algunas estrategias farma-

Tabla I. Cambios del estilo de vida

Abandono total del hábito tabáquico

Moderación en el consumo de alcohol

Reducción de peso en los pacientes con sobrepeso u obesidad

Actividad física regular y de intensidad moderada

Reducción de la ingesta de sal

Incremento de la ingesta de frutas y verduras

Reducción de la ingesta de grasas saturadas

cológicas concretas que han demostrado reducir la aparición o la perpetuación de la FA, como son el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el tratamiento con estatinas. De todos modos no existe todavía suficiente evidencia científica como para efectuar recomendaciones específicas respecto al uso de estos fármacos para la prevención de la FA.

Evidencia y limitaciones del uso de los fármacos antivitaminas K en la fibrilación auricular

Desde los años cincuenta del siglo pasado, los AVK han sido el único tratamiento anticoagulante oral. La evidencia existente acerca de los beneficios de estos fármacos sobre la prevención del ictus en la FA es amplia y extensa. Así, en un metaanálisis de 29 ensayos clínicos con 28.044 sujetos incluidos con FA no valvular, warfarina redujo un 67% el riesgo relativo de padecer un ictus frente a placebo y en un 22% frente a los antiagregantes, con un leve incremento absoluto en las hemorragias extracraneales ($\leq 0,3\%$ por año)¹¹.

En este sentido, otro metaanálisis con inclusión de 6 ensayos clínicos, con más de 4.500 pacientes incluidos, se comparó el riesgo de presentar eventos vasculares así como los sangrados en pacientes con FA no valvular, tratados con AVK o ácido acetilsalicílico (AAS). Los resultados mostraron que los sujetos tratados con AVK, comparados con los pacientes tratados con AAS, presentaron una incidencia menor de ictus de cualquier tipo (2,4 frente a 4,5 eventos por 100 pacientes-año; *hazard ratio* [HR] 0,55; IC del 95%: 0,43-0,71), con una incidencia menor de eventos cardiovasculares (HR: 0,71; IC del 95%: 0,59-0,85), pero las hemorragias fueron algo mayores en los tratados con anticoagulación (2,2 frente a 1,3 eventos por 100 pacientes-año; HR: 1,71; IC del 95%: 1,21-2,41)¹⁴.

Tabla 2. Limitaciones de los fármacos antivitaminas K

Estrecha ventana terapéutica

Necesidad de monitorización frecuente del INR para el ajuste de dosis

Respuesta impredecible

Interacciones frecuentes con otros fármacos y alimentos

Comienzo y desaparición de acción lentos

Necesidad de terapia puente (heparina)

INR: International Normalized Ratio.

A pesar de la extensa evidencia respecto a la eficacia de los AVK en cuanto a la prevención de ictus en la FA, además del riesgo de hemorragias, estos fármacos presentan una serie de limitaciones (tabla 2). Los AVK tienen una lenta aparición/desaparición de la acción. Esto hace que se tenga que suspender este tratamiento días antes de una intervención quirúrgica, siendo necesario el solapamiento con heparina. Lo mismo ocurre tras el procedimiento quirúrgico. Pero sin lugar a dudas, sus principales inconvenientes son dos: su estrecha ventana terapéutica y su poca utilización en pacientes de riesgo^{3,15}.

El estrecho rango terapéutico exige la realización de controles y ajustes periódicos de la dosis, para mantener un *International Normalized Ratio* (INR) entre 2,0 y 3,0. Además, el ajuste se ve dificultado porque estos fármacos muestran múltiples interacciones con medicamentos y alimentos. Asimismo, situaciones como infecciones intercurrentes y otras situaciones clínicas también pueden modificar los controles del INR. De hecho, datos de diferentes ensayos clínicos muestran que sólo alrededor del 65% de los pacientes anticoagulados por FA tienen un INR en rango¹⁶. Estos porcentajes son incluso peores en la práctica clínica

habitual¹⁷. En este sentido cabe remarcar que los programas de autocontrol del INR, utilizados desde hace más de 10 años, han demostrado excelentes resultados. Así, en un reciente metaanálisis esta estrategia demostró una reducción del 50% de eventos tromboembólicos¹⁸.

Todas estas limitaciones también influyen que haya pacientes con una indicación de anticoagulación y que no reciban este tratamiento. Así, por ejemplo, en un estudio se observó que tan sólo el 40% de los pacientes con FA que presentaron un primer ictus estaban en tratamiento con warfarina; además, el 74% de los pacientes que sufrían un ictus y recibían antiacoagulación presentaban un INR inferior a 2³.

Antiagregación en la fibrilación auricular

El estudio ACTIVE (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*)-VV se diseñó para conocer si la combinación de clopidogrel 75 mg/día más AAS 75-100 mg/día era no inferior a la anticoagulación oral crónica (warfarina para un objetivo de INR 2-3) en la prevención de eventos cardiovasculares, en una población de sujetos con FA y uno o más factores de riesgo para ictus. La variable primaria del estudio fue la combinación de un primer episodio de ictus, embolismo sistémico, infarto de miocardio (IAM) o muerte vascular. El estudio fue interrumpido precozmente debido a la clara superioridad de warfarina: aquellos sujetos tratados con este fármaco presentaron un riesgo anual de un 3,93% frente a un 5,60% del grupo de doble antiagregación (RR: 1,44; IC del 95%: 1,18-1,76; $p = 0,0003$)¹⁹.

El ACTIVE-A se realizó con el objetivo de investigar si la adición de clopidogrel (75 mg) al AAS reduciría el riesgo de presentar

eventos vasculares en pacientes con FA con un riesgo incrementado de ictus, pero en los que el tratamiento con AVK no era adecuado. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir clopidogrel (75 mg) o placebo, una vez al día, añadidos al AAS. La variable primaria del estudio fue la combinación de ictus, IAM, embolismo sistémico o muerte de causa vascular. Tras 3,6 años de seguimiento, los eventos vasculares mayores ocurrieron en un 6,8% por año en los pacientes tratados con clopidogrel más AAS y en un 7,6% en los tratados sólo con AAS (RR: 0,89; IC del 95%: 0,81-0,98; $p < 0,01$). Esta reducción fue todavía mayor para la prevención de ictus en los pacientes que recibieron clopidogrel (RR: 0,72; IC del 95%: 0,62-0,83; $p < 0,001$). Sin embargo, los sangrados mayores fueron más frecuentes en aquellos sujetos tratados con clopidogrel (2,0% por año frente a 1,3% por año; RR: 1,57; IC del 95%: 1,29-1,92; $p < 0,001$)²⁰.

Respecto a la combinación de AVK y antiagregación en la FA, la mayoría de los estudios no han demostrado una superioridad clara del uso de los AVK con un INR objetivo en torno a 2 más antiagregantes, respecto a la anticoagulación oral crónica tradicional, con un INR entre 2 y 3²¹.

El uso de la antiagregación se reserva para aquellos pacientes con FA de bajo riesgo embólico o no tributarios de recibir tratamiento con AVK pese a estar indicados. El uso de la doble antiagregación en la FA no dispone todavía de unas recomendaciones contundentes. A pesar de ello, y en espera de nuevas recomendaciones, las últimas guías del American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan su uso en aquellos pacientes de riesgo intermedio (recomendación 2B) o de alto riesgo (recomendación 1B), según la escala de CHADS₂, no tributarios de tratamiento con AVK, pese a estar indicado²².

Tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

Debido a la complejidad que supone el empleo de los AVK en la práctica clínica habitual, se ha desarrollado una amplia actividad investigadora en busca de nuevos ACO que, previniendo eficazmente las complicaciones tromboembólicas de la FA, superen las limitaciones de warfarina/acenocumarol. A pesar de ello, los AVK presentan algunas ventajas que les permiten mantener todavía un lugar privilegiado en el tratamiento antitrombótico en la FA (tabla 3). Aunque actualmente se están investigando varios ACO, existen tres que tienen un desarrollo clínico y evidencia científica publicada muy avanzada, como son dabigatran, rivaroxaban y apixaban.

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes orales (tabla 4)

Dabigatran etexilato

Es un profármaco sin actividad farmacológica que, tras su administración oral, es rápidamente absorbido en el estómago e intestino y transformado, mediante una hidrólisis en el plasma y el hígado, a dabigatran, su forma activa. Este inhibe de forma competitiva y reversible la trombina, tanto la libre como la unida al coágulo, así como la actividad plaquetaria inducida por la trombina.

Existe una clara correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de dabigatran y su efecto anticoagulante. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre es de 0,5-2 h. La administración de dabigatran con la comida no modifica la biodisponibilidad del fármaco. La vida media es de 12-14 h en voluntarios sanos. Respecto a la eliminación de dabigatran, esta se realiza principalmente por vía urinaria (85%), mientras que la

Tabla 3. Ventajas comparativas de los fármacos antivitaminas K y los nuevos anticoagulantes orales

Ventajas AVK	Ventajas nuevos ACO
Más de 60 años de experiencia	No necesitan monitorización
Conocimiento de sus efectos a largo plazo	No requieren ajuste de dosis frecuente
Mayor facilidad en el manejo del sangrado grave como complicación	Efecto anticoagulante estable y con respuesta predecible
La necesidad de controles del INR, permite evaluar el grado de cumplimiento	Mínimas interacciones farmacológicas y con alimentos
Vida media larga (posibles olvidos hacen que el paciente esté menos tiempo sin efecto anticoagulante)	Inicio y final de acción rápidos
Mayor conocimiento en situaciones muy concretas (obesidad, insuficiencia renal o hepática, ancianos)	
Precio	

AVK: fármacos antivitaminas K; ACO: anticoagulantes orales; INR: International Normalized Ratio.

excreción fecal sólo alcanza el 6%. Dabigatran está contraindicado en pacientes con un filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min.

En cuanto a las interacciones con otros fármacos, dabigatran no ha demostrado tener inhibición o inducción de las principales isoenzimas del citocromo P450. No obstante, se ha descrito un incremento del 60% en la exposición de dabigatran en la coadministración con la amiodarona, y una reducción de un tercio en la concentración máxima de aquel con el pantoprazol. En pacientes que reciben concomitantemente dabigatran etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Objetivo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No
Biodisponibilidad (%)	4-10	> 80	> 50
Tiempo de concentración máxima (h)	1-2	2-4	3-4
Vida media (h)	14-17	7-11	10-14
Frecuencia de administración	Bid	Una vez al día	Bid
Metabolismo CYP450	No	Sí (32%)	Sí (15%)
Eliminación			
Renal	80%	66%*	25%
Fecal	No (< 5%)	35%	55-75%
Antídoto	No	No	No

*33% forma activa, 33% forma inactiva.

cápsula de 110 mg dos veces al día (bid). En esta situación, ambos fármacos deben tomarse a la vez. Dabigatran no debe darse a pacientes que tomen ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol o tacrolimus.

Rivaroxaban

Se trata de un inhibidor oral directo del factor Xa, altamente selectivo. La inhibición de la actividad del factor Xa es dependiente de la dosis. Su absorción es rápida, alcanzando las concentraciones máximas a las 2-4 h de haberse ingerido el fármaco. Puede tomarse con o sin alimentos. La unión a las proteínas plasmáticas es elevada

(92-95%). Dos tercios de la dosis administrada de rivaroxaban se metabolizan en el hígado en metabolitos inactivos. Estos son eliminados a partes iguales por la vía fecal y renal. El otro tercio de la dosis administrada se elimina directamente también por vía renal. La vida media de eliminación se sitúa entre 7 y 11 h.

El uso concomitante de rivaroxaban con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la fenitoína, la carbamazepina o el fenobarbital, puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de aquel y deben administrarse concomitantemente con precaución. Por otra parte, no se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos (excepto el fluconazol), o con inhibidores de la proteasa del VIH, dado que estos fármacos son potentes inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp, y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, aumentando el riesgo de hemorragia.

Apixaban

Se trata de un inhibidor oral directo del factor Xa, altamente selectivo. La inhibición de la actividad del factor Xa es dependiente de la dosis. Su absorción es rápida, alcanzando las concentraciones máximas a las 2-4 h de haberse ingerido el fármaco. Puede tomarse con o sin alimentos. La unión a las proteínas plasmáticas es elevada (92-95%). Dos tercios de la dosis administrada de apixaban se metabolizan en el hígado en metabolitos inactivos. Estos son eliminados a partes iguales por la vía fecal y renal. El otro tercio de la dosis administrada se elimina directamente también por vía renal. La vida media de eliminación se sitúa entre 7 y 11 h.

No se recomienda su uso en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa de VIH, ya que estos fármacos pueden incrementar el doble la exposición a apixaban. Por otra parte, la administración concomitante de este fármaco con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) puede causar una reducción de aproximadamente el 50% en la exposición a apixaban, por lo que deben coadministrarse con precaución.

Evidencia científica de los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

En los últimos años se han publicado importantes ensayos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de los nuevos ACO en pacientes con FA. A continuación se muestran los hallazgos más relevantes de estos, que se resumen en la tabla 5.

Dabigatran: estudio RE-LY

Fue el primero en publicarse²³. El estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*) es un estudio aleatorizado con administración ciega de dos dosis fijas de dabigatran, pero con titulación abierta de las dosis de warfarina. Se incluyeron unos 18.000 pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo tromboembólico (ictus o ataque isquémico transitorio [AIT], fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, ICC en clase funcional \geq II en los 6 meses previos, y una edad \geq 75 años, o una edad de 65 a 74 años más DM, HTA o enfermedad coronaria) y que no presentasen contraindicaciones para la anticoagulación. Los criterios de exclusión fueron: cardiopatía severa, ictus previo 14 días antes o ictus severo 6 meses antes de la aleatorización, FG inferior a 30 ml/min, hepatopatía activa o embarazo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a

Tabla 5. Principales estudios finalizados en fibrilación auricular con los nuevos o

	RE-LY			
Diseño	Aleatorizado, abierto			
N.º de pacientes	18.113			
Comparación	Warfarina frente a dabigatran 150 mg bid o 110 mg bid			
Edad media (años)	71,5			
Ictus previo	20%			
CHADS ₂				
Media	2,1			
≥ 3	32%			
Uso previo de AVK	50%			
INR en rango terapéutico	64%			
Seguimiento medio (años)	2			
RESULTADOS (%/año)	W	110 mg	p	150 mg
Eficacia				
Ictus o embolismo sistémico	1,69	1,53	< 0,001	1,11
Mortalidad	4,13	3,75	NS	3,64
Seguridad				
Hemorragia mayor	3,36	2,71	< 0,05	3,11
Ictus hemorrágico	0,38	0,12	< 0,001	0,10

AVK: fármacos antivitaminas K; FG: filtrado glomerular; INR: International Normalized Ratio;
 *Se trata de la población de seguridad.

anticoagulantes orales

ROCKET			ARISTOTLE			
Aleatorizado, doble ciego			Aleatorizado, doble ciego			
14.264			18.201			
Warfarina frente a rivaroxaban 20 mg/día (15 mg si FG 30-49 ml/min)			Warfarina frente a apixaban 5 mg bid (2,5 mg si > 80 años, < 60 kg o creatinina > 1,5 mg/dl)			
73			70			
54,7%			19,5%			
3,47			2,1			
87%			30%			
62,4%			57,1%			
55%			62%			
1,8			1,8			
p	W	Riv	p	W	Ap	p
< 0,001	2,2	1,7	0,02*	1,6	1,27	< 0,001
NS	4,91	4,52	NS	3,94	3,52	< 0,05
NS	3,45	3,6	NS	3,09	2,13	< 0,001
< 0,001	0,44	0,26	< 0,05	0,44	0,24	< 0,05

NS: no significativo.

warfarina (INR 2,0-3,0), dabigatran 110 mg bid o dabigatran 150 mg bid. El objetivo principal de eficacia fue la variable combinada de ictus/embolismo sistémico. El objetivo principal de seguridad fueron las hemorragias mayores.

La edad media fue de 71,5 años, la CHADS₂ media fue de 2,1 y aproximadamente el 20% tenían antecedentes de ictus/AIT. La media de tiempo en rango terapéutico porcentual fue del 64%. El seguimiento medio fue de 2 años.

Los resultados principales del estudio mostraron que dabigatran 110 mg bid frente a warfarina presentó unas tasas comparables de ictus/embolismo sistémico (1,69% por año con warfarina y 1,53% por año con dabigatran 110 mg bid; RR: 0,91; IC del 95%: 0,74-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad), con reducciones estadísticamente significativas tanto del ictus hemorrágico como de las tasas de sangrado grave, sangrados totales, sangrados potencialmente mortales y sangrados intracraneales. En cambio, el dabigatran 150 mg bid frente a warfarina presentó reducciones estadísticamente significativas del ictus/embolismo sistémico (1,69% por año con warfarina y 1,11% por año con dabigatran 150 mg bid; RR: 0,66; IC del 95%: 0,53-0,82; $p < 0,001$ para superioridad), del ictus hemorrágico, así como de los sangrados totales, sangrados potencialmente mortales y sangrados intracraneales, con unas tasas comparables de sangrados graves. El principal efecto adverso fue la dispepsia en los pacientes que recibieron dabigatran, en comparación con warfarina ($p < 0,001$ para ambas dosis de dabigatran).

En un subanálisis del estudio RE-LY, dabigatran, independientemente de la dosis, comparado con warfarina presentó menos riesgo de sangrados tanto intracraneales como extracraneales en sujetos menores de 75 años. En cambio, en aquellos con 75 años o más presentaron una menor incidencia únicamente los sangra-

dos intracraneales, con ambas dosis de dabigatran frente a warfarina²⁴.

En otro subanálisis del estudio RE-LY, realizado para valorar si la calidad del control del INR de warfarina durante el seguimiento tenía importancia en los resultados, se observó que no había interacción entre la calidad del control de INR respecto a la variable primaria (ictus y embolia sistémica), para ambas dosis de dabigatran. En cuanto a la hemorragia intracraneal, dabigatran, independientemente de la dosis, fue superior a warfarina, con independencia de la calidad del control del INR. En cuanto a la hemorragia mayor, dabigatran 110 mg bid presentó menos hemorragias que warfarina, independientemente del control del INR, mientras que dabigatran 150 mg bid presentó más hemorragias en aquellos centros con controles del INR en los cuartiles inferiores y hemorragias mayores similares en aquellos centros con INR en los cuartiles superiores. Respecto a los eventos vasculares totales y la mortalidad, los beneficios de dabigatran fueron superiores en aquellos centros con peores controles del INR²⁵.

Rivaroxaban: ROCKET-AF

El ensayo clínico ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) es un estudio aleatorizado doble ciego en el que los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir rivaroxaban 20 mg/día (15 mg/día para pacientes con un FG entre 30 y 49 ml/min) o warfarina (INR 2,0-3,0)²⁶. Se incluyeron más de 14.000 pacientes con FA no valvular y un riesgo de ictus de moderado a elevado. Los criterios de inclusión fueron pacientes con FA documentada al menos 6 meses antes de la aleatorización y que presentaran antecedentes de ictus/AIT/embolismo sistémico, o al menos dos de los siguien-

tes factores de riesgo: ICC o una fracción de eyección del 35%, hipertensión, una edad de 75 años o más, o DM. El objetivo principal de eficacia fue la variable combinada de ictus (isquémico o hemorrágico) o de embolismo sistémico. El objetivo principal de seguridad fue la variable combinada de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante.

La edad media fue de 73 años; el 54,8% de los sujetos tenían antecedentes de ictus/AIT/embolismo sistémico, y la CHADS₂ media fue de 3,47. La media de tiempo en rango terapéutico porcentual se situó en el 55%.

En el análisis de eficacia, la variable primaria ocurrió en 188 pacientes del grupo de rivaroxaban (1,7% por año) y en 241 en el grupo de warfarina (2,2% por año; HR: 0,79; IC del 95%: 0,66-0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad). En el análisis de intención de tratar, la variable ocurrió en 269 pacientes en el grupo de rivaroxaban (2,1% por año) y en 306 pacientes el grupo de warfarina (2,4% por año; HR: 0,88; IC del 95%: 0,74-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,12$ para superioridad). En el análisis de seguridad de la población, rivaroxaban fue superior a warfarina en la reducción de la incidencia de ictus y embolismos sistémicos (1,7 % frente a 2,2 %, $p = 0,002$). Las hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes ocurrieron en 1.475 pacientes en el grupo de rivaroxaban (14,9% por año) y en 1.449 en el grupo de warfarina (14,5% por año; HR: 1,03; IC del 95%: 0,96-1,11; $p = 0,44$), con reducciones significativas en las hemorragias intracraneales (0,5% frente a 0,7%; $p = 0,02$) y de los sangrados fatales (0,2% frente a 0,5%; $p = 0,003$) en el grupo de rivaroxaban.

Con estos resultados, los autores concluyeron que en pacientes con FA rivaroxaban no fue inferior a warfarina en la prevención de ictus o embolismo sistémico. No hubo diferencias significativas

entre los grupos en relación con el riesgo de hemorragias mayores, si bien los sangrados intracraneales, los fatales y en órgano crítico ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de rivaroxaban.

En un subanálisis del estudio ROCKET se analizaron los mismos objetivos de eficacia (ictus y embolismo sistémico) y de seguridad (hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante), en dos grupos según su FG (de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault): pacientes con FG de 50 ml/min o superior (que recibían una dosis de rivaroxaban 20 mg una vez al día) y aquellos con un FG entre 30 y 50 ml/min (que recibían una dosis inferior, 15 mg una vez al día)²⁷. De los 14.264 pacientes distribuidos aleatoriamente en el ROCKET-AF, 2.950 (20,7%) tenían insuficiencia renal moderada (FG 30-49 ml/min). Estos pacientes, respecto a aquellos con un FG superior a 50 ml/min, eran mayores, con una edad media de 79 años, tenían puntuaciones más elevadas en la escala CHADS₂ con una media de 3,7 ± 1 puntos (un 22% tenían puntuaciones de 5-6 puntos, comparado con un 13% en el grupo de FG ≥ 50 ml/min), presentaban mayor prevalencia de ICC e IAM previo, IMC menores y presentaban con menor frecuencia ictus o AIT y DM. Las medias de tiempo en rango terapéutico en los pacientes distribuidos aleatoriamente a warfarina eran similares (57,7% en el grupo de insuficiencia renal moderada y 58,0% para los pacientes con FG ≥ 50 ml/min).

En cuanto a los resultados de eficacia, los pacientes con insuficiencia renal moderada presentaban ictus o embolismo sistémico (el objetivo principal de eficacia) en mayor frecuencia, tanto en el grupo de rivaroxaban como en el de warfarina. Así, había 2,32 ictus/embolismo sistémico por 100 pacientes-año con rivaroxaban 15 mg/día comparado con 2,77 por 100 pacientes-año con warfarina (HR: 0,84; IC del 95%: 0,57-1,23). Estos resultados eran consistentes con los que presentaban el grupo de pacientes

con FG mayor o igual a 50 ml/min (1,57 por 100 pacientes-año con rivaroxaban 20 mg y 2,00 por 100 pacientes-año con warfarina; HR: 0,84; IC del 95%: 0,57-1,23).

Respecto a la variable principal de seguridad, esta también ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de insuficiencia renal que en el de FG mayor o igual a 50 ml/min, independientemente del tratamiento asignado. Sin embargo, no había diferencias significativas en el objetivo principal de seguridad en aquellos pacientes tratados con rivaroxaban 15 mg/día respecto a aquellos tratados con warfarina (HR: 0,98; IC del 95%: 0,84-1,14) y tampoco en aquellos con un FG mayor o igual a 50 ml/min (tratados con rivaroxaban 20 mg/día) respecto a warfarina (HR: 1,04; IC del 95%: 0,96-1,13). Cabe destacar que la muerte por sangrado fue menor en los pacientes tratados con rivaroxaban, ya sea en el grupo con insuficiencia renal (HR: 0,39; IC del 95%: 0,15-0,99) como en aquellos con FG mayor o igual a 50 ml/min (HR: 0,55; IC del 95%: 0,32-0,93).

Así pues, tenemos otra opción con evidencia científica de eficacia y seguridad para tratar a los pacientes ancianos con insuficiencia renal moderada o grave, combinación frecuente en los pacientes atendidos por internistas, con la dosis de 15 mg/día.

Apixaban: ARISTOTLE/AVERROES

El último de estos ensayos clínicos publicado ha sido el ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation*), aunque previamente se había publicado el ensayo AVERROES (*Apixaban Versus ASA to reduce the risk of stroke*)^{28,29}. El estudio AVERROES era a doble ciego y aleatorizado para apixaban 5 mg bid (2,5 mg bid en poblaciones especiales) frente a AAS (81-324 mg/día) en pacientes con FA que no toleraron o se preveía que no tolerarían los AVK²⁹. Se estudiaron unos 5.600

pacientes con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 50 años, FA documentada en los 6 meses previos a la inclusión con al menos un factor de riesgo para ictus. Un 72% de los pacientes aleatorizados tenían una CHADS₂ menor o igual a 2 puntos y un 28%, mayor o igual a 3 puntos. El estudio se paró precozmente por un análisis interno que demostró más de un 50% de reducción del objetivo primario de ictus o embolismo sistémico en los pacientes tratados con apixaban. Este objetivo primario ocurrió en un 3,9% por año en el grupo de AAS frente a un 1,7% por año en el grupo de apixaban ($p < 0,001$). La hemorragia mayor ocurrió en porcentajes similares en ambos grupos (1,2% en el grupo de AAS y 1,4% en el de apixaban; $p = 0,33$). Tampoco hubo diferencias en cuanto al ictus hemorrágico en ambos grupos (con una ratio de 0,2% por año en ambos grupos). Además, el AAS fue significativamente peor tolerado que apixaban. Así pues, en pacientes con intolerancia a los AVK, el AAS resultó inferior a apixaban en cuanto a la prevención de ictus, con un riesgo de sangrado similar.

En el estudio ARISTOTLE se comparaba apixaban 5 mg bid con warfarina (INR 2,0-3,0) en más de 18.000 pacientes²⁸. Los criterios de inclusión fueron pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo adicional para ictus: edad mayor de 75 años, ictus, AIT o embolismo sistémico previos, ICC sintomática en los 3 meses previos o fracción de eyección menor del 40%, DM o HTA en tratamiento farmacológico. Los criterios de exclusión fueron: FA debida a una causa reversible, estenosis mitral severa o moderada, otras indicaciones de anticoagulación que la FA, ictus previo de menos de 7 días, necesidad de AAS a dosis superior a 165 mg/día, tratamiento concomitante con AAS y clopidogrel e insuficiencia renal severa ($FG < 25$ ml/min). Se administraron dos dosis de 5 mg, mientras que en aquellos pacientes con dos o más de los siguientes criterios se administraron 2,5 mg bid: edad

mayor de 80 años, peso inferior a 60 kg o concentraciones de creatinina superiores a 1,5 mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$). El objetivo principal de eficacia fue el ictus o el embolismo sistémico. El objetivo principal de seguridad fue la hemorragia mayor de acuerdo con los criterios de la ISTH¹⁰.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes incluidos, la edad media fue de 70 años, aproximadamente el 19,5% de los sujetos tenían antecedentes de ictus/AIT/embolismo sistémico, y la CHADS₂ media fue de 2,1. El seguimiento medio fue de 1,8 años.

En cuanto a los resultados, la tasa anual de la variable primaria fue de 1,27% por año en el grupo de apixaban y de 1,60% por año en el grupo de warfarina (HR: 0,79; IC del 95%: 0,66-0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad). Las tasas de hemorragia mayor fueron 2,13% por año en el grupo de apixaban frente a 3,09% por año en el grupo de warfarina (HR: 0,69; IC del 95%: 0,60-0,80; $p < 0,001$), y las de muerte por cualquier causa, 3,52% y 3,94%, respectivamente (HR: 0,89; IC del 95%: 0,80-0,99; $p = 0,047$). Asimismo, las tasas de ictus hemorrágico (HR: 0,51; IC del 95%: 0,35-0,75; $p < 0,001$) también fueron menores en el grupo de apixaban. Con estos resultados los autores concluyeron que, en los pacientes con FA, apixaban fue superior a warfarina en la prevención de ictus o embolismo sistémico, causando menos hemorragias y una menor mortalidad.

Perspectivas futuras

Con los resultados de los tres ensayos podemos afirmar que existe evidencia científica de que los nuevos ACO suponen una alternativa, al menos igual de eficaz y más segura que los AVK, en la prevención del ictus en los pacientes con FA. Son necesarios

estudios comparativos entre los tres fármacos para poder definir la superioridad en cuanto a eficacia y seguridad entre ellos, pues existen diferencias entre los distintos estudios que los hacen difícilmente comparables. Los principales aspectos diferenciales son:

- Diseño del estudio.
- Criterios de inclusión.
- Criterios de exclusión.
- Objetivo de seguridad/definición de hemorragia mayor.
- Riesgo tromboembólico de los pacientes incluidos.
- Tiempo en rango terapéutico del INR.

A pesar de estas diferencias, y salvando matices, los resultados de los estudios RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE van a cambiar la práctica clínica diaria en cuanto al tratamiento antitrombótico en el paciente con FA no valvular. En un reciente trabajo se analiza el beneficio clínico neto, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y el resultado de los tres principales ensayos³⁰. El beneficio clínico neto se obtiene cuantificando el balance entre el riesgo de ictus isquémico y el de hemorragia intracraneal, según la fórmula: (Ictus isquémico en pacientes NO tratados – Ictus isquémico en pacientes con anticoagulación) – 1,5 (Hemorragia intracraneal en pacientes NO tratados – Hemorragia intracraneal en pacientes con anticoagulación). Según este estudio y extrapolando los datos a un Registro Nacional danés, en los pacientes con CHADS₂ mayor o igual a 1 punto o CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 2 puntos, los tres nuevos ACO eran superiores a warfarina en cuanto al beneficio clínico neto, a pesar del riesgo hemorrágico. En aquellos pacientes con riesgo de ictus y hemorrágico elevados, los tres fármacos presentan un beneficio clínico neto superior a warfarina.

Teniendo en cuenta que diversos estudios han demostrado que un porcentaje de pacientes con FA e indicación de anticoagula-

ción no la reciben, es muy posible que la introducción de estos nuevos fármacos optimice la implementación de las guías, incrementándose el número de pacientes con anticoagulación. Sin embargo, dabigatran es el primer fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency y comercializado actualmente para la prevención de ictus en la FA, tanto en Estados Unidos como en Europa. Recientemente rivaroxaban también ha sido comercializado con esta indicación en Europa y Estados Unidos.

Las guías americanas sobre FA de la American Heart Association han publicado una actualización específica sobre dabigatran (recomendación 1B). Se propone este fármaco como una alternativa útil a warfarina para la prevención de ictus y tromboembolismo sistémico en pacientes con FA paroxística a permanente y factores de riesgo para ictus o embolismo sistémico no portadores de prótesis valvular cardíaca o enfermedad valvular hemodinámicamente significativa, insuficiencia renal severa (FG < 15 ml/min) o enfermedad hepática avanzada³¹. Otras guías americanas, las recientes guías del ACCP (9.^a ed.), sugieren el uso de dabigatran en lugar de los AVK, manteniendo este tratamiento en aquellos pacientes bien adaptados y con controles correctos del INR²². En este sentido, mencionar que, a pesar de que en el estudio RE-LY se estudiaron las dosis de 110 y 150 mg de dabigatran, finalmente la FDA aprobó las dosis de 150 mg y la de 75 mg, para los pacientes con insuficiencia renal severa (FG 15-30 ml/min). Los motivos que mencionan para justificar esta aprobación son la evidencia de una superioridad de la dosis de 150 mg, pero no de la dosis de 110 mg, especialmente en tres situaciones concretas donde presumiblemente se administraría esta dosis menor: pacientes ancianos, con insuficiencia renal moderada y pacientes con antecedentes de hemorragia³².

No obstante, y dado el avance en el conocimiento de los nuevos ACO se han publicado en el 2012 las últimas Guías respecto el manejo de la FA de la European Society of Cardiology^{13,33}. En esta actualización, fruto de la no inferioridad de los nuevos ACO respecto a los AVK, asociado a un mejor perfil de seguridad, sobre todo en cuanto a la reducción de las hemorragias intracraneales, se recomiendan como preferibles los nuevos ACO a los AVK en la mayoría de pacientes con FA no valvular, siempre ciñéndose al uso como el empleado en los ensayos clínicos al respecto³³. En esta actualización también se hace referencia al beneficio clínico neto superior de los nuevos ACO a warfarina en los pacientes con CHA₂DS₂-VASc igual o superior a 2 puntos (recomendación IB), comentado anteriormente³⁰. Así mismo, destacar que se aconseja tomar el pulso a los > 65 años para intentar detectar precozmente a los pacientes con FA asintomática. Los puntos clave respecto al tratamiento antitrombótico que aparecen en esta reciente actualización son:

- La eficacia de la prevención del ictus con AAS es débil, con un riesgo de hemorragia mayor (e intracraneal) no significativamente diferente al de los AVK, especialmente en los ancianos.
- El uso de terapia antiplaquetaria (como AAS-clopidogrel o menos eficaz, AAS en monoterapia) para la prevención de ictus en la FA debe limitarse a aquellos pacientes que se niegan a cualquier forma de anticoagulación.

Sin embargo, debe considerarse que los nuevos ACO también presentan limitaciones e incertidumbres. Una de ellas es que son más caros que los AVK. Aunque es cierto que no requieren controles, se debe valorar en qué tipo de pacientes las nuevas alternativas son coste-efectivas y en cuáles no. En este sentido son interesantes los análisis de coste-efectividad. Así, dabigatran ha demostrado su efi-

ciencia en cuanto a calidad por año de vida en pacientes mayores de 65 años con riesgo embólico al menos intermedio ($\text{CHADS}_2 \geq 1$)³⁴. Otro ejemplo sería la recomendación de rivaroxaban por parte de NICE como tratamiento para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, considerándose una opción de tratamiento coste-efectiva para el sistema nacional de salud británico. La falta de antídoto, la posible peor adherencia por no necesitar monitorización, las (aunque escasas) interacciones farmacológicas o la escasa experiencia en la práctica clínica habitual, son otras de las limitaciones de los nuevos ACO. Además, es recomendable ceñirse a las características de los pacientes que se indican en ficha técnica. En este sentido, tanto dabigatran como rivaroxaban están indicados en pacientes con FA no valvular que tengan uno o más factores de riesgo.

En conclusión, será interesante conocer el funcionamiento de estos fármacos en la práctica clínica habitual y sus efectos a largo plazo. De todas formas, existe evidencia científica contundente que asegura para estos nuevos ACO un lugar privilegiado dentro del arsenal antitrombótico en la FA.

Bibliografía

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault 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. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-41.
3. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235-40.
4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.

5. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-9.
6. Anderson DC, Kappelle LJ, Eliasziw M, Babikian VL, Pearce LA, Barnett HJ. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke*. 2002;33:1963.
7. Reinhold T, Lindig C, Willich S, Bruggenjürgen B. The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities: a longitudinal analysis of German health insurance data. *Europace*. 2011;13:1275-80.
8. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health*. 2006;9:348-56.
9. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90:286-92.
10. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4.
11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
12. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96.
13. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association. European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
14. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-8.
15. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-26.

16. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ*. 2000;320:1236-9.
17. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002;113:42-51.
18. Heneghan C, Ward A, Perera R. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379:322-34.
19. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
20. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
21. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin, and anticoagulation study. *Arch Intern Med*. 1998;158:1513-21.
22. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
24. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
25. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83.

26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
27. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32:2387-94.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
29. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. AVERROES steering committee and investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
30. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 107:584-9.
31. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 123:1144-50.
32. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant Options: Why the FDA Approved a Higher but Not a Lower Dose of Dabigatran. *N Engl J Med.* 364;19:1788-90.
33. Task Force Members. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012 Aug 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22922413.
34. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1-11.



Science For A Better Life



Soluciones pensando en ti