

Revista Colombiana de **Cardiología**

30 años

Volumen 23 Suplemento 5

Diciembre **2016**

SUPLEMENTO GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR



Colegio Colombiano de
Electrofisiología
Cardiovascular

www.colelectrofisiologia.com

ISSN 0120-5033

órgano oficial de la

www.revcolcard.org



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR



EDITOR

Dario Echeverri, MD.
Servicio de Hemodinamia
Fundación Cardinfantil - Instituto de Cardiología,
Bogotá, Colombia

EDITOR EMÉRITO

Jorge León, MD.
Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá,
Bogotá, Colombia

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan J. Badimón, MD., PhD.
Atherosclerosis Research Unit at the
Cardiovascular Institute, New York, USA

Tomas Centella, MD.

Hospital "Ramón y Cajal", Madrid España

Roberto Díaz del Castillo, MD.
Clínica Cardiovascular, Clínica Rey David y
Clínica Los Remedios, Cali, Colombia

José G. Díez, MD.
Interventional Cardiology, Texas Heart Institute,
Houston, Texas

José R. González, MD.
Hospital Clínico Universitario de Santiago
de Compostela, España

Andrés Illigüez, MD.
Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario
Universitario de Vigo, España

Pedro R. Moreno, MD.
Mount Sinai Hospital, New York, USA

Carlos Morillo, MD.
Department of Medicine at McMaster University
Hamilton General Hospital in Hamilton, Canada

Daniel J. Piñero, MD.
Departamento de Medicina, Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina

Héctor R. Villarraga, MD.
Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic,
Minneapolis, USA

ÁRBITROS

Claudia Anrique, MD., Colombia
Carlos A. Arias, MD., Colombia
Dagnovar Aristizábal, MD., Colombia
Julian H. Aristizábal, MD., Colombia
Álvaro Avezum, MD., Brasil
José R. Azpiri, MD., México
Ana M. Barón, MD., Colombia
César Barrera, MD., Colombia
Daniel Berrocal, MD., Argentina
Ricardo Bohórquez, MD., Colombia
Juan C. Briceño, PhD., Ing. Biomédico, Colombia
Andrés F. Buitrago, MD., Colombia
John Bustamante, MD., PhD., Colombia
Jaime Cabral, MD., Colombia
Julio O. Cabrera, MD., Cuba
Lina M. Calcedo, MD., Colombia
Víctor Calcedo, MD., Colombia
Jaime Camacho, MD., Colombia
Paul A. Camacho, MD., Colombia
Marisol Carreño, MD., Colombia
Carlos A. Carvajal, MD., Colombia
Gabriel Cassalenti, MD., Colombia
Mauricio Cassinelli, MD., Uruguay
Iris Castro, RN., Colombia
Roque A. Córdoba, MD., Argentina
Juan R. Correa, MD., Colombia
Gina Cuenca, MD., Colombia
José de Ribamar Costa Jr., MD., Brasil
Torrón Chalela Hernández, MD.
Juan A. Delgado, MD., Colombia
Gabriel Díaz, MD., Colombia
José F. Díaz, MD., Colombia
Mónica Duarte, MD., Colombia

COMITÉ ASESOR

Jaime Calderón, MD.
Gilberto Estrada, MD.
Jorge León, MD.
Hernando Matiz, MD.
Adolfo Vera, MD.

COMITÉ DE ARBITRAJE

Ana C. Palacio, MD.
Dagnovar Aristizábal, MD.
John Bustamante, MD., PhD.
Nicolás I. Jaramillo, MD.
Néstor Sandoval, MD.

COMITÉ PÁGINA WEB RCC

Alejandro Orjuela, MD.
Juan H. del Portillo, MD.
Efraín Gómez, MD.
Juan K. Urrea, MD.

COMITÉ DE INDEXACIÓN

Dario Echeverri, MD.
John Bustamante, MD., PhD.
Patricio López, MD., PhD.

DIRECTORA ADMINISTRATIVA RCC

Adriana Cruz

COORDINADORA EDITORIAL RCC

Adriana Cortés

COMITÉ EDITORIAL

Julian M. Aristizábal, MD.
Electrofisiología, Clínica CES, Medellín, Colombia
Alberto Barón, MD.
Servicio de Cardiología, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia
Luis M. Benítez, MD.
Cardiología, Centro Médico Clínica de Occidente, Cali, Colombia
Ricardo Bohórquez, MD.
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia
Marisol Carreño, MD.
Clínica Cardiovascular Adultos, Fundación Cardinfantil, Bogotá, Colombia
Mauricio Duque, MD.
Universidad CES, Medellín, Colombia
Jaime Franco, MD.
Cardiología Pediátrica, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
Pedro J. Forcada, MD.
Cardiología, Clínica DM Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Armando Gómez, MD.
Cardiología, Centro Médico Alvarado Colón, Bogotá, Colombia
Edgar Hernández, MD.
Cardiología, Fundación Cardinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia
Nicolás I. Jaramillo, MD.
Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia
Juan S. Jaramillo, MD.
Servicio de Clínica Cardiovascular, Clínica Cardio MD, Medellín, Colombia
Patricio López, MD., PhD.
Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Colombia
Rubén D. Manrique, MD.
Universidad CES, Medellín, Colombia
Dora I. Molina, MD.
Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia
Guillermo Mora, MD.
Electrofisiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
Alejandro Orjuela, MD.
Electrofisiología, Hospital Universitario Santa Fe de Cúcuta, Manizales, Colombia
Ana C. Palacio, MD.
Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
Gustavo Restrepo, MD.
Departamento de Ecocardiografía, Clínica Medellín, Medellín, Colombia
Néstor Sandoval, MD.
Departamento de Cardiopatías Congénitas, Fundación Cardinfantil, Bogotá, Colombia
Sebastián Vélez, MD.
Cardiología, Hospital Pablo Tobón Uribe (IPTU), Medellín, Colombia
Carlos E. Uribe, MD.
Clínica Cardio MD, Hospital Pablo Tobón Uribe (IPTU), Medellín, Colombia

Pedro R. Moreno, MD., EUA
Carlos Morillo, MD., Canadá
Jaime Murillo, MD., EUA
Solón Navarrete, MD., Colombia
Pilar Navas, Ing., Colombia
Federico J. Núñez, MD., Colombia
Paola L. Páez, MD., Colombia
Ricardo Peña, MD., Colombia
Nelson A. Pérez, MD., Colombia
Jairo A. Rendón, Colombia
Jorge Reynolds, Ing. Elec., Colombia
Fanny Rincón, RN., Colombia
Mónica Rincón, MD., Colombia
Camila Roa, MD., Colombia
Nubia L. Roa, MD., Colombia
Diego Rodríguez, MD., Colombia
Nahora I. Rodríguez, MD., Colombia
Miguel Ronderos, MD., Colombia
Fernando Rosas, MD., Colombia
Álvaro Ruiz, MD., Colombia
Federico Saalbi, MD., Colombia
Pilar Serrano, MD., Colombia
Alberto Suárez, MD., Colombia
Adriana Torres, MD., Colombia
William Uribe, MD., Colombia
Miguel Uribe, MD., Colombia
Juan K. Urrea Zapata, MD., Colombia
Edgar Varela, MD., Colombia
Diego Velásquez, MD., Colombia
Jorge E. Velásquez, MD., Colombia
Sebastián Vélez, MD., Colombia
Ricardo Zalaquett, MD., Chile
Kathleen K. Zanting, MS, RN-BC, ACNS-BC, USA

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

JUNTA DIRECTIVA 2016-2018

Presidente:	Enrique Melgarejo Rojas, MD.
Primer Vicepresidente:	Alex Arnulfo Rivera Toquica, MD.
Segundo Vicepresidente:	Gilberto Amed Castillo Barrios, MD.
Secretaría:	Clara Inés Saldarriaga Giraldo, MD.
Tesorero:	Fernán del Cristo Mendoza Beltrán, MD.
Fiscal Médico:	Julio Emiro Pérez Pérez, MD.
Presidente Electo:	Adalberto Elías Quintero Baiz, MD.
Seccional Antioquia:	Carlos Esteban Uribe Londoño, MD.
Seccional Atlántico:	Lupo Ramón Mendez Durán, MD.
Seccional Bolívar:	Marlon Augusto Herrera Bertel, MD.
Seccional Central:	Carlos Andrés Arias Barrera, MD.
Seccional Eje Cafetero:	Emilio Vidal Osorio Vásquez, MD.
Seccional Magdalena Grande:	María Patricia Gutiérrez Noguera, MD.
Seccional Morrosquillo:	Rafael Acosta Merlano, MD.
Seccional Santanderes:	Juan Carlos Ortega Madariaga, MD.
Seccional Sur Occidente:	Gilberto Amed Castillo Barrios, MD.
Seccional Tolima Grande:	Jorge Alberto Sandoval Luna, MD.
Capítulo de Cirugía Cardiovascular:	Antonio Figueredo Moreno, MD.
Delegado Relaciones Internacionales:	Roberto Díaz del Castillo Nader, MD.

REVISTA COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA
SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
Tel.: 57 1 5230012
Avenida Calle 127 No 16 a - 76 of 502, Bogotá, Colombia.
revcolcard.org.scc.org.co

La Revista Colombiana de Cardiología (ISSN 0120-5633) está indexada en:

PUBLINDEX (Ciencias) - Categoría A2 • SCOPUS • SCIELO Colombia (Scientific Electronic Library Online) <http://www.scielo.org.co> • Lilacs (Literatura Latinoamericana en Ciencias de La Salud)*



Edición:
Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Av. Josep Tarradellas, 20-30. 08029 Barcelona.
Tel.: 932 000 711. Fax: 932 091 136
revcolcard@elsevier.com
www.elsevier.es/revcolcard

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, diríjase a CEDRO [www.cedro.org]).

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas.

A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Nota. Ni Elsevier, ni la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, ni la Revista Colombiana de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

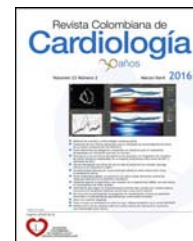
Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La revista cumple también con la ley de Hábeas Data de Colombia.
Tarifa Postal Reducida No. 919 de la Administración Postal Nacional



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



Presentación

Presentation

La Revista Colombiana de Cardiología, órgano oficial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, está indexada en Pubindex, SciELO, ScienceDirect, Lilacs y Scopus.

Es editada por *Elsevier Internacional* y es consultada de manera creciente en más de 50 países alrededor del mundo. En la actualidad está en proceso de solicitud de indexación en MEDLINE®, uno de los servicios de la *National Library of Medicine* de los Estados Unidos.

La publicación de estas “*Guías de tratamiento de la fibrilación auricular*”, elaboradas por miembros líderes de opinión pertenecientes al Colegio Colombiano de Electrofisiología - Capítulo de Electrofisiología de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular-, es el resultado de un gran esfuerzo académico y científico que permitirá llevar conocimiento e información actual a los lectores, dará una gran visibilidad a sus autores y fortalecerá los resultados de la Revista y la Sociedad.

El Editor en Jefe de la Revista Colombiana de Cardiología y el Presidente de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular felicitan a su editor, el Dr. Mauricio Duque, y a su Comité Editorial, conformado por los Drs. William Uribe, Jorge E. Velásquez, Julián Aristizábal, Juan C. Díaz, y Jorge E. Marín, por el impacto favorable que este ejemplar sin duda tendrá en la educación, y manifiestan la disposición para la publicación y difusión de proyectos como este en la Revista.

Dario Echeverri

Revista Colombiana de Cardiología

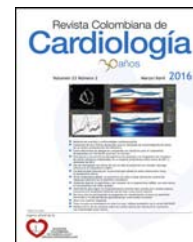
Enrique Melgarejo

Sociedad Colombiana de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



Prólogo

Prologue



Jorge Enrique Velásquez Vélez^{a,b}

^a *Presidente, Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular, Bogotá, Colombia*

^b *Universidad CES, Medellín, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

En la actualidad es preciso entender que la expectativa de vida en Colombia viene en franco aumento, y que de la mano de esta situación, la incidencia y prevalencia de patologías cardiovasculares se dan en igual forma.

Esta situación se traduce así mismo en un incremento del gasto que el Estado debe hacer por la salud de los colombianos, de tal modo que, bajo las condiciones vigentes de nuestro sistema de salud, es obligación de las sociedades científicas proporcionar educación al cuerpo médico y administrativo en lo concerniente a las herramientas de prevención, diagnóstico y tratamiento de las patologías que impactan directamente el gasto en salud.

Las diferentes Juntas directivas del Colegio Colombiano de Electrofisiología han entendido su responsabilidad académica y administrativa, liderando desde hace más de veinte años el desarrollo e implementación de guías de diagnóstico y tratamiento de las patologías más frecuentes en el quehacer diario.

En esta edición es un honor invitar al cuerpo médico colombiano al estudio e implementación de las “*Guías de tratamiento de la fibrilación auricular*”, elaboradas por miembros del Colegio Colombiano de Electrofisiología, quienes durante meses de estudio analizaron las recomendaciones internacionales (Guías de la Sociedad Europea de Cardiología, Guías de la Asociación Americana del Corazón, Recomendaciones de la Sociedad Canadiense de Cardiología y demás publicaciones de altísimo valor científico), en cuanto a la prevención, el entendimiento de la enfermedad, su diagnóstico y las distintas líneas de tratamiento.

Invitamos a los entes administrativos y regulatorios del sistema de Salud al análisis e implementación de esta guía, con el único objetivo de brindar las herramientas necesarias a nuestros médicos para abordar el tratamiento integral y de calidad que requieren los pacientes con fibrilación auricular.

Atentamente,

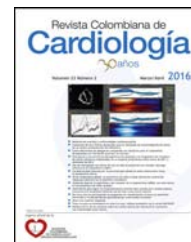
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.002>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



NOTA EDITORIAL

Introducción

Introduction

Mauricio Duque-Ramírez

Universidad CES, Medellín, Colombia

Las primeras guías en el área médica que se realizaron en Colombia, fueron las de fibrilación auricular en 1996. Desde entonces hasta hoy, veinte años después, se han efectuado cuatro actualizaciones, lo cual permite afirmar que en el país es la única patología que ha tenido esta interesante tarea, por ser una enfermedad que ha venido evolucionando constantemente en los últimos quince años.

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y se estima que en los próximos años aumente el número de casos, duplicando su prevalencia para el 2050, hecho que la convierte en la verdadera epidemia del siglo XXI. Se ha asociado con un aumento del doble de la mortalidad que la población general, con un incremento significativo de ataques cerebro-vasculares, y por ende, de la problemática social y económica que traen consigo al sistema de salud, el incremento en la aparición y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, el marcado detrimento en la calidad de vida, el deterioro cognitivo y el aumento en las hospitalizaciones de todos aquellos que sufren cualquier tipo de fibrilación auricular. Todo lo anterior configura esta patología como un problema de salud pública.

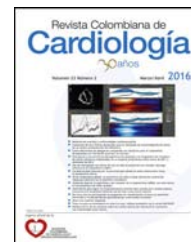
Por otro lado, el enfoque terapéutico ha evolucionado vertiginosamente en las últimas dos décadas, hecho que implica que de un manejo conservador de control de la frecuencia cardíaca, se haya pasado a un enfoque agresivo para tratar de retornar al ritmo sinusal, y con esto se hayan disminuido de manera significativa la mortalidad y los costos para los sistemas de salud. De igual forma, se registra que durante los últimos años se han implementado una serie de tratamientos que pueden ofrecer soluciones para esta enfermedad o para sus complicaciones.

En esta publicación se revisan nuevos conceptos fisiopatológicos de la fibrilación auricular, se actualizan las definiciones, se amplían los conceptos del rol del sistema

nervioso autónomo asociados a la génesis y perpetuación de la fibrilación auricular, se hace énfasis en el diagnóstico con métodos tan simples como tomar el pulso, se abren nuevos conceptos de la carga arritmica de la fibrilación auricular basados en el Holter y los monitores de eventos, se enfatiza en el uso de estos monitores de eventos para el diagnóstico de ataque cerebrovascular criptogénico, se amplían los nuevos parámetros ecocardiográficos en la evaluación de la fibrilación auricular y se repasan los conceptos de cardioversión farmacológica y eléctrica, con sus indicaciones actuales. Adicionalmente, se actualizan las escalas de riesgo y de sangrado para los pacientes con fibrilación auricular, se documentan los anticoagulantes directos (DOAC) como primera opción para el manejo anticoagulante de la fibrilación auricular a fin de evitar eventos embólicos, se profundiza en cada uno de ellos y se exponen la diferencias con otras formas de manejo anticoagulante y el uso de los nuevos reversores de la DOAC (cuándo y cuáles utilizar), al tiempo que se amplía el concepto de automonitorización de la coagulación en pacientes que deben tomar warfarina. De igual forma, se hace hincapié en el manejo del control del ritmo, manteniendo el ritmo sinusal hasta donde sea posible, bien sea con antiarrítmicos o por métodos invasivos como ablación de la fibrilación auricular, en cuyos casos se observa una clara diferencia entre los pacientes que se mantienen en RS Vs y los que se mantienen en fibrilación auricular. Por su parte, en capítulos nuevos se actualiza el concepto de ataque cerebro-vascular criptogénico y el manejo de los antiarrítmicos. Adicionalmente, se profundizan las diferentes formas de ablación de la fibrilación auricular y sus distintos tipos de mapeo, indicaciones, pronóstico y complicaciones. Aparece como opción terapéutica el uso de los diferentes dispositivos para el cierre de la aurícula izquierda, y se explican sus indicaciones y complicaciones

en pacientes que no pueden ser anticoagulados. Se actualiza la indicación de tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular, y en un capítulo inédito se expone cómo prevenir la fibrilación auricular, cómo controlar los factores desencadenantes y cómo instaurar un tratamiento médico adecuado. En un apartado final se habla de los costos de la fibrilación auricular, patología de alto impacto para el sistema de salud que, por tanto, requiere de un juicio certero en cuanto a su tratamiento apropiado y sus implicaciones en la reducción significativa de los costos para el sistema de salud.

Para terminar, agradecemos de manera muy especial al Comité editorial de las guías, por su trabajo arduo y significativo en beneficio de todo el cuerpo médico del país, así como a todos los electrofisiólogos que de alguna forma participaron como autores de estas guías, al Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular por permitirme coordinar esta labor, a la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y a la Revista Colombiana de Cardiología por toda su colaboración para culminar con éxito este ejemplar.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Generalidades de la fibrilación auricular**General points of atrial fibrillation****Luis Fernando Pava-Molano* y Pablo E. Perafán-Bautista***Unidad de Arritmias Cardiacas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

Definición y clasificación

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente en humanos. Representa la participación de múltiples mecanismos auriculares que conducen a la activación eléctrica desordenada de las aurículas, ya sea por actividad propia de las aurículas u originada en las venas pulmonares. Desde el punto de vista electrocardiográfico, se caracteriza por la presencia de actividad fibrilatoria en las aurículas, ondas f de amplitud y longitud de ciclo variables, que oscilan entre los 100 y 200 ms. En todos los casos la respuesta ventricular fluctúa en razón de la conducción a través del nodo aurículo-ventricular, provocando un ritmo ventricular desordenado, que puede ser modificado por las condiciones conductivas del mismo, tales como el tono autonómico, el uso de fármacos y aquellas propias de la conducción del nodo aurículo-ventricular¹. En pacientes con fibrilación auricular y vías accesorias de conducción anterógrada (Wolff-Parkinson-White), además de la conducción de la fibrilación auricular por el nodo aurículo-ventricular, se debe tener en cuenta la posibilidad de conducción a alta frecuencia a través de la vía accesorio, en cuyo caso se presenta fibrilación auricular preexcitada, y por ende, riesgo de arritmias ventriculares secundarias. La fibrilación auricular puede asociarse con otras arritmias auriculares como taquicardia y *flutter* auricular, así como con taquicardia

por reentrada nodal o aurículo-ventricular². En los últimos quince años la fibrilación auricular ha adoptado un papel fundamental en el tratamiento cardiovascular, ya que ha pasado de ser una entidad clínica marginal a ser una de las condiciones más estudiadas en Cardiología; este desarrollo se debe al aumento de casos vinculados con el incremento de la expectativa de vida de la población, al mejor entendimiento de su fisiopatología, así como al origen y la aparición de nuevas terapias farmacológicas y no farmacológicas para su tratamiento^{1,2}. Para efectos operativos y para definir qué pacientes requieren tratamiento se han intentado establecer varias clasificaciones, con el fin de determinar qué es exactamente una fibrilación auricular. Entre ellas cabe destacar la clasificación realizada por el consenso de expertos en ablación de fibrilación auricular³ realizado en 2012, en conjunto por la Sociedad del Ritmo Cardíaco (HRS), la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco (EHRA) y la Sociedad Europea de Arritmias Cardíacas (ECAS), documento en el que se establecen los siguientes criterios diagnósticos y de clasificación.

Se define episodio de fibrilación auricular como la presencia de una arritmia de características de fibrilación auricular, es decir, longitud de ciclo auricular menor de 200 lpm, onda P no discernible y RR variable en ausencia de bloqueo aurículo-ventricular, de duración suficiente para ser detectada en un electrocardiograma de superficie o de al menos 30 segundos en un registro de Holter o también múltiples episodios de menor duración durante el tiempo de registro.

Los episodios pueden ser únicos (primer episodio) o recurrentes; en este caso se toma como referencia la guía

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fpava@hotmail.com (L.F. Pava-Molano).

ESC de 2010 y su actualización de 2012 para definir el tipo de recurrencia, pudiendo ser entonces paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente. Sin embargo, en la clasificación de este consenso se hacen variaciones en la definición de las categorías paroxística y persistente con el fin de tener más claridad en el caso de cardioversión (eléctrica o farmacológica), dado que la mayoría de pacientes reciben este tipo de terapias cuando consultan por episodios de fibrilación auricular³. Así pues, las siguientes son las definiciones establecidas.

Fibrilación auricular paroxística: dos o más episodios de fibrilación auricular terminados en forma espontánea dentro de los primeros siete días. Se clasifican también como fibrilación auricular paroxística, los eventos terminados por cardioversión eléctrica o farmacológica dentro de las primeras 48 horas de aparición.

- **Fibrilación auricular persistente:** dos o más episodios de fibrilación auricular de más de siete días de duración o que se terminen por cardioversión eléctrica o farmacológica pasadas 48 horas de su aparición.
- **Persistente de larga duración:** episodio de duración mayor a 12 meses.
- **Permanente:** episodio en el que no se consiguió el ritmo sinusal o en el que ni el paciente ni el médico contemplan algún tipo de estrategia para la restauración del ritmo sinusal.

Adicionalmente, se han creado otras clasificaciones como fibrilación auricular primaria o secundaria, sin embargo, dado que muchos de los episodios de fibrilación auricular son asintomáticos y pueden estar exacerbados por otras condiciones clínicas, esta clasificación de fibrilación auricular secundaria debería reservarse para casos en los que exista una relación temporal clara, y en vista de que hay estudios, especialmente en sepsis donde hay mayor riesgo de muerte y embolia en este grupo de pacientes frente a aquellos que tienen ritmo sinusal, la búsqueda de fibrilación auricular en pacientes con factores de riesgo se debería hacer una vez la causa subyacente haya desaparecido. En este apartado es importante resaltar el concepto de fibrilación auricular valvular y no valvular, que ha ganado relevancia con la aparición de las nuevas terapias anticoagulantes⁴. Este concepto nace de la identificación desde los años 70, del alto riesgo embólico que tienen los pacientes con estenosis mitral moderada a severa, especialmente de predominio reumático, y el efecto de la anticoagulación con warfarina para la reducción de dicho riesgo (alrededor de 18% anual). Posteriormente, en los estudios de warfarina para prevención de riesgo embólico hechos en la década del 90 y alrededor del año 2000, se consideró criterio de exclusión esta patología, así como la presencia de válvulas mecánicas, puesto que ya se había establecido la efectividad de la terapia en este grupo de pacientes y se buscaba encontrar efectividad en el resto de pacientes con fibrilación auricular, denominada entonces fibrilación auricular no valvular⁵. Más tarde, en los estudios de anticoagulantes orales no cumarínicos (rivaroxabán, dabigatrán, edoxabán y apixabán) se excluyeron pacientes con válvulas mecánicas y estenosis mitral moderada a severa, pero se incluyeron aquellos con otras patologías valvulares tales como insuficiencia mitral y

lesiones aórticas y no se consideraron las plastias o las prótesis biológicas como criterios de exclusión. De ahí que esta definición de fibrilación auricular valvular o no valvular sea poco clara respecto al tipo de anticoagulante que debería usarse y por tanto su utilidad clínica merece ser reevaluada.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de fibrilación auricular ha venido en aumento en los últimos años, como resultado del incremento de la expectativa de vida, así como de la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo asociados, especialmente la hipertensión arterial⁶. En los registros poblacionales se observa un crecimiento en la incidencia de fibrilación auricular en la última década, alrededor de 2.000 casos por 100.000 habitantes, tanto en hombres como en mujeres, e igualmente, de la prevalencia con la edad, siendo alrededor del 1% a los 50 años hasta un 15% en los mayores de 85 años tanto en estudios europeos como norteamericanos⁷. En estos términos, la prevalencia mundial estimada es de aproximadamente 0,4% y hasta del 2,5% en mayores de 60 años. En el ámbito nacional se dispone de pocos estudios respecto a la prevalencia de la fibrilación auricular. En un estudio realizado con electrocardiogramas en un hospital universitario colombiano, se encontró una prevalencia ajustada de 3,6% en pacientes mayores de 60 años⁸.

Impacto

En términos clínicos, la fibrilación auricular se ha relacionado con aumento del riesgo de ataque cerebro-vascular cinco veces mayor, aumento de riesgo de desarrollar falla cardiaca de 3,4 veces mayor y riesgo para morir de dos veces más respecto a los pacientes que tienen ritmo sinusal. Igualmente, presentan mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo probablemente relacionado con microembolias cerebrales y peor calidad de vida. En general, se considera que alrededor de un 20% de los ataques cerebro-vasculares isquémicos están relacionados con fibrilación auricular, y en la mayoría de casos son silentes. De la misma forma, los ataques cerebro-vasculares relacionados con fibrilación auricular conllevan mayor mortalidad y discapacidad que los originados por otras causas⁹. Por otro lado, los pacientes con fibrilación auricular tienen un riesgo de hasta tres veces mayor de requerir hospitalizaciones frente a la población en ritmo sinusal, especialmente en relación con la terapia o la aparición de complicaciones. Finalmente, la presencia de fibrilación auricular eleva por cinco el costo de salud de un paciente frente a aquel que no la sufre. En los mismos países desarrollados, la dificultad de tener números cercanos a la realidad se complica por diferentes razones, por ejemplo diagnosticar los eventos o que la mayoría de episodios sean asintomáticos y no exista un método sencillo y aplicable a gran número de personas para detectarlos. Por tanto, la importancia de la fibrilación auricular radica en su asociación con cinco desenlaces fuertes que afectan la supervivencia y la calidad de vida:

1. Muerte
2. Ataque cerebro-vascular.
3. Hospitalización.

4. Disminución de la clase funcional y de la calidad de vida.
5. Pérdida de la función ventricular.

Asociaciones con la fibrilación auricular

Diferentes condiciones patológicas están asociadas de manera independiente con la fibrilación auricular: edad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca sintomática, enfermedades valvulares (en especial de la mitral), miocardiopatías, defectos del septo interauricular, otros defectos congénitos (p. ej. ventrículo único o posreparos), enfermedad arterial coronaria, alteraciones de la tiroides, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal avanzada y apnea-hipopnea del sueño, entre otras. De todas ellas, las condiciones médicas que más se asocian con la fibrilación auricular son la hipertensión arterial, la enfermedad isquémica cardíaca y valvular, y la diabetes mellitus.

Estudios poblacionales

Si bien se desconoce la causa, la fibrilación auricular parece aumentar cada vez más. Durante los últimos 20 años se ha incrementado la hospitalización por fibrilación auricular en un 66% debido en parte al envejecimiento de la población, al aumento de enfermedades crónicas y a la optimización técnica para detectarla. Respecto a una causa y una consecuencia de la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca, en el estudio Framingham se mostró que la primera estaba presente en el 20,6% de hombres que desarrollaron insuficiencia cardíaca vs. 3,2% que no la desarrollaron, durante un seguimiento de 38 años¹⁰. En este estudio, 5.301 personas de 30 a 62 años de edad (54% mujeres) fueron visitadas cada dos años durante 22 años, periodo durante el cual se observó fibrilación auricular en 49 hombres y 49 mujeres. Usualmente, la fibrilación auricular se detectó después de haberse diagnosticado una enfermedad cardiovascular sintomática. Los predictores más poderosos fueron la insuficiencia cardíaca y la enfermedad cardíaca reumática y el antecedente más común fue la hipertensión arterial. La fibrilación auricular "crónica" se asoció con el doble de mortalidad¹¹.

Por su parte, Krhan et al. diseñaron y publicaron el estudio Manitoba (Canadá) para identificar la historia natural de la fibrilación auricular en 3.983 hombres, tripulantes aéreos, seguidos durante 44 años; el 7,5% desarrolló fibrilación auricular y el riesgo de padecer fibrilación auricular aumentó con haber padecido infarto de miocardio, angina o anomalías del ST en el electrocardiograma. Así mismo, la fibrilación auricular aumentó de manera independiente el riesgo de ataque cerebro-vascular (RR 2,07), insuficiencia cardíaca (RR 2,98) y mortalidad, 1,37 veces¹². El estudio de salud cardiovascular de los Estados Unidos (The Cardiovascular Health Study) fue un estudio longitudinal basado en la población, diseñado para evaluar factores de riesgo de enfermedad coronaria y ataque cerebro-vascular en 5.201 personas, hombres y mujeres, mayores de 65 años de edad. Al inicio se diagnosticó fibrilación auricular en el 4,8% de mujeres y el 6,2% de hombres, encontrándose una asociación fuerte entre la prevalencia y la edad. Adicionalmente, la prevalencia de fibrilación auricular estuvo relacionada de manera independiente en personas con

historia de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca valvular, ataque cerebro-vascular, aurícula agrandada por eco, función anormal mitral o aórtica por eco, hipertensión arterial sistémica tratada y edad avanzada¹³. El estudio de seguimiento poblacional de fibrilación auricular en Pasley, Renfrewshire, al Oeste de Escocia, se hizo en 15.406 hombres y mujeres de 45 a 64 años de edad, y se observó una prevalencia de fibrilación auricular del 0,65%, mayor en hombres de edad avanzada; a 4 años de seguimiento se encontró una incidencia del 0,216% anual, siendo la cardiomegalia por rayos x el mayor predictor (OR 14). La hospitalización en 20 años de seguimiento fue predicha de manera independiente por cardiomegalia y por historia de hipertensión arterial (OR 2,1)¹⁴. Entre tanto, la mortalidad de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca en el estudio SOLVD fue significativamente mayor en aquellos con fibrilación auricular (34 vs. 23%) que en el grupo sin esta, y se atribuyó principalmente a insuficiencia cardíaca¹⁵.

Genética y fibrilación auricular

La fibrilación auricular es una enfermedad característica del envejecimiento y existen otros factores de riesgo bien definidos; sin embargo en los últimos años se han descubierto componentes genéticos heredables. Para identificar las bases moleculares de la heredabilidad de la fibrilación auricular, los investigadores han usado una mezcla de estudios modelo de genética de Mendel, análisis genético de candidatos y estudios de asociación genómica amplia. En cualquier caso, en la actualidad dichos métodos de estudio genético han fallado por definir la heredabilidad de la fibrilación auricular¹⁶. El primer reporte de carga genética familiar de tipo Mendel, data de 1943¹⁷ y desde entonces ha habido múltiples artículos en los que se reporta la asociación de la fibrilación auricular y la carga genética. El trabajo de Brugada et al.¹⁸ publicado en 1997, fue el primero de una serie de descubrimientos con técnicas genéticas, de tres familias españolas con alta penetrancia de la enfermedad. Los autores identificaron en las tres, que la fibrilación auricular se expresaba como una enfermedad autosómica dominante y que el gen responsable en las familias estaba localizado en el cromosoma 10q, en la región 10q22-q24. Aunque el gen causante permaneció desconocido, este artículo ayudó a establecer las bases genéticas de algunos pacientes con fibrilación auricular. De otro lado, Chen et al.¹⁹ hicieron el primer reporte del gen identificado como causante de fibrilación auricular en una familia con fibrilación auricular persistente, encontrando la mutación causante en el gen KCNQ1 localizado en el cromosoma 11p15.5. El gen codifica la subunidad alfa del canal cardíaco IKs (corriente del canal de potasio de repolarización lenta) y en el caso de esta familia, el gen producía un aumento de ganancia de función del canal, acortando la duración del potencial de acción y disminuyendo el período refractario de los miocitos atriales.

Mecanismos propuestos para el desarrollo genético de la fibrilación auricular

Con el modelo de acortamiento del potencial de acción se entiende que la ganancia de función en el defecto genético

descubierto por Cheng, lleva al acortamiento del período refractario de los miocitos atriales, hecho que facilita la respuesta auricular rápida. En la actualidad ya van centenares de descubrimientos/reportes de la existencia de muchos genes que codifican canales de diversos tipos de K^+ con aumento de la función y de todos los canales de Na^+ , aunque, por otro lado, la pérdida de función de los canales de K^+ (justo lo contrario) ha mostrado predisponer a fibrilación auricular familiar por un mecanismo diferente a la reentrada, los postpotenciales. Se ha descubierto que no solo los canales y sus defectos genéticos producen fibrilación auricular, sino que además lo hacen las anomalías en la homeostasis del Ca^{+2} , en los defectos del desarrollo de los miocitos, en trastornos de la formación de los "gap junctions" atriales, en la estructura de la envoltura del núcleo, en la formación de los poros, en la liberación del Ca del retículo sarcoplásmico, entre otros. Hasta el año 2000 los métodos de búsqueda de genes asociados a fibrilación auricular eran el "linkage" (búsqueda de dos genes no alélicos situados en el mismo cromosoma) y el de secuenciación genética en pacientes candidatos, por ejemplo grupos familiares. Desde 2005 se usa una nueva técnica, la GWAS (del inglés Genome-wide association studies o estudios de asociación genómica amplia), técnica que se empleó por primera vez para detectar el *loci* del gen causante de la degeneración macular²⁰. El GWAS es un análisis genético que compara todas las frecuencias de alelos del genoma completo, en pacientes no relacionados con una condición o enfermedad específica y esas de sujetos sanos control para identificar los marcadores genéticos de esa enfermedad (Mesh). En enfermedades cardiovasculares, esta técnica ha logrado encontrar sujetos con predisposición genética para infarto prematuro de miocardio, dislipidemias, hipertensión arterial y otros²¹.

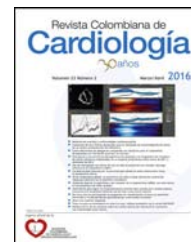
Así, puede concluirse que la fibrilación auricular es la arritmia más frecuente, que está asociada con la edad y la hipertensión arterial, es causante de mayor mortalidad, falla cardíaca y ataque cerebro-vascular, de difícil etiología y probable alta predisposición genética, que se cuenta con poca capacidad para predecir quien la padecerá, que su tratamiento está orientado a intentar prevenir el ataque cerebro-vascular o la falla cardíaca, que se puede curar en personas muy seleccionadas y que existe claridad sobre la predisposición genética. Pese a que aún estamos en los principios de los conocimientos genéticos de la fibrilación auricular, es posible dejar un mensaje irrefutable: la mejor forma de intentar evitar la fibrilación auricular y sus consecuencias, es prevenir todas las patologías a las que está asociada dicha entidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Camm J, Lip GY, De Caterina R, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:54.e1-24.
2. January CT, Wan LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246-80.
3. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Heart Rhythm*. 2012;9:632-96, e21.
4. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:530-9.
5. Garcia-Lledo A, Moya JL, Balaguer J, et al. Fibrilación auricular no valvular: el problema de una definición indefinida. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:670-1.
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
7. Roselli D, Rodriguez A, García A, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Rev Col Cardiol*. 2013;20:383-5.
8. 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.
9. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003;14:666-72.
10. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-4.
11. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1983;106:389-96.
12. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-84.
13. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-41.
14. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21.
15. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. 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.
16. Tucker NR, Ellinor PT. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation. *Circ Res*. 2014;114:1469-82.
17. Wolff L. Familial auricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1943;229:396-8.
18. Brugada R, Tapscott T, Czernuszcwicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336:905-11.
19. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003;299:251-4.
20. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:385-9.
21. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet*. 2009;41:334-41.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Fisiopatología de la fibrilación auricular**Pathophysiology of atrial fibrillation****Juan David Ramírez-Barrera*, Juan Fernando Agudelo-Uribe, Rafael Correa-Velásquez y Edgardo González-Rivera***Fundación CardioVid, Medellín, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016

Generalidades

La patogénesis de la fibrilación atrial por ahora no se entiende en su totalidad y se considera multifactorial. Los mecanismos pueden clasificarse en factores disparadores y perpetuadores de la fibrilación atrial. En general, en los pacientes que presentan episodios frecuentes pero auto-limitados, predominan los factores disparadores, mientras que los pacientes con fibrilación atrial persistente o permanente, cursan en su mayoría con factores perpetuadores; no obstante, siempre hay algún grado de sobreexposición entre ambos grupos de factores^{1,2}.

Dentro de los sustratos fisiopatológicos y los modificadores que generan la fibrilación atrial están el envejecimiento continuo o la degeneración del tejido auricular y del sistema de conducción, la progresión de la enfermedad cardíaca estructural (por ejemplo: enfermedad valvular, miocardiopatía, etc.), factores locales tales como isquemia miocárdica, desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos; la inflamación asociada con la pericarditis o la miopericarditis, la predisposición genética, los medicamentos y el sistema nervioso autónomo².

Desencadenantes (triggers)

La fibrilación auricular se atribuye a anomalías estructurales y electrofisiológicas que alteran el tejido auricular y promueven la formación y propagación de un impulso anormal³. Existen dos tipos de mecanismos que desempeñan un papel importante en la génesis de la fibrilación auricular: uno es la necesidad de un desencadenante para su inicio (un latido auricular prematuro o una taquicardia atrial) y otro es el sustrato anatómico para su sostenimiento. Los diferentes estudios han demostrado que un 94% de estos focos iniciadores se encuentran de las venas pulmonares⁴, en tanto que los otros desencadenantes no relacionados con las venas pulmonares son la vena cava superior (VCS), el ligamento de Marshall (LDM) y el seno coronario (SC), entre otros⁵. En el siguiente capítulo se hace una descripción detallada del papel de cada uno de estos.

Rol de las venas pulmonares

En general son cuatro venas pulmonares las que drenan a la pared posterior de la aurícula izquierda; usualmente tienen una longitud de 15 a 20 mm (las derechas son ligeramente más largas) y un diámetro entre 13 y 17 mm. Su orificio de salida es de forma elipsoide, con un eje superior mayor que el inferior y no poseen un sistema de válvulas⁶. Con el advenimiento tecnológico y los estudios de autopsia se han

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juandres2@yahoo.com.ar
(J.D. Ramírez-Barrera).

identificado variables en la forma y el número de venas pulmonares. Es así como hasta el 25% de los pacientes tienen un tronco común derecho o izquierdo, siendo más frecuente el izquierdo⁷. También en cuanto a venas accesorias, hasta el 26% de los pacientes tendrán una vena pulmonar accesoria del lóbulo medio⁸. Ya desde la fisiopatología, el *ostium* de la vena pulmonar es el referente anatómico más importante puesto que involucra un tejido heterogéneo alrededor de este, con una orientación de las fibras que cambia en la unión veno-atrial, permitiendo que se de una función muy similar a la de un esfínter durante la sístole atrial limitando la regurgitación venosa. Las diferencias histológicas encontradas en el ostium proximal y distal hacen de este límite un referente complejo y un objetivo terapéutico para el manejo de la fibrilación auricular⁹. Es así como el grupo de Haissaguerre demostró la conexión eléctrica de las venas pulmonares por haces de músculo que se extendían desde el miocardio de la aurícula izquierda a estas⁴. Estas fibras con una longitud muy variable, entre 13 y 25 mm, están más desarrolladas en las venas superiores que en las inferiores. La histología de las venas pulmonares demuestra que están compuestas de un endotelio muy delgado, una capa media de músculo liso y una capa externa gruesa de adventicia. En la transición de aurícula a vena hay una gran superposición de fibras musculares de ambos, haciéndolas más gruesas en la porción proximal que distal y creando así un sustrato muy heterogéneo^{10,11}. En cuanto a la histología, existen dos características muy importantes demostradas por el grupo de Ho et al. La primera, es que a lo largo de la vena pulmonar existen brechas en los haces musculares compuestas principalmente de tejido fibroso y la segunda es que en corazones normales las conexiones miocárdicas son muy frecuentes pues llegan a ser hasta del 83%¹². En la unión venoatrial, el 27% de los puentes miocárdicos cruzan desde la carina hasta el subepicardio, el 53% al subendocardio y el 20% a ambos. Otros puentes musculares conectan el 40% de la pared anterior o posterior de las venas pulmonares. Estas disposiciones hacen que la organización de los haces musculares sean muy compleja, y que algunos tengan orientación circunferencial y otros longitudinal¹³. Esta disposición lleva a conducción anisotrópica entre los haces musculares actuando como un desencadenante focal o microrreentrada aunado a los parches de fibrosis teniéndose así el sustrato fundamental para el inicio de la fibrilación auricular¹². El retardo y bloqueo en la conducción también se han asociado con cambios en la orientación de las fibras musculares que además de la anisotropía producen electrogramas fragmentados dentro de las venas pulmonares y producen, con la estimulación prematura, una refractariedad no uniforme¹⁴.

Estudios en pacientes sin historia de fibrilación auricular se ha encontrado que aquellos con el antecedente tienen mayor número de alteraciones histológicas con anatomía similar. Así mismo, se ha descrito que los pacientes con fibrilación auricular tienen células similares a las del nodo sinusal, además expansión del miocardio, mayor hipertrofia, discontinuidad de las fibras, depósito de amiloide y mayor fibrosis atrial¹¹.

Desde la clínica, los pacientes con fibrilación auricular tienen características electrofisiológicas muy diferentes a los controles sanos. Presentan periodos refractarios más cortos, disminución de la conducción atrial y predisposición a iniciar fibrilación auricular con un latido atrial prematuro

o con la estimulación programada¹⁵. El hecho de que la frecuencia de fibrilación auricular disminuya después de la ablación, indica que las venas pulmonares participan activamente no solo en el inicio sino en el mantenimiento de esta, principalmente para el caso de la fibrilación auricular paroxística. Esto sugiere que el mecanismo arritmico no es aleatorio sino organizado y que la unión venoatrial desempeña un papel crítico, tal como lo explicó Haissaguerre en su editorial acerca de la hipótesis de la onda venosa¹⁶.

Desencadenantes diferentes a las venas pulmonares

En general estos desencadenantes en fibrilación auricular paroxística tienen una incidencia del 28%. Entre estos figuran la vena cava superior en un 37%, la pared posterior de la aurícula izquierda en un 38%, el ligamento de Marshall en un 8,2%, la *crista terminalis* en un 3,7%, el seno coronario en un 1,4% y el *septum* interauricular en un 1,4%¹¹. A continuación se abordan la vena cava superior, el seno coronario y el ligamento de Marshall.

Rol de la vena cava superior

La vena cava superior está formada por dos venas innominadas a nivel del primer cartílago costal derecho. Tiene una longitud entre 6-8 cm y termina sin válvula en la porción superior del atrio derecho. Su diámetro promedio es de 20 a 22 mm. Tiene un referente anatómico muy importante y es el nervio frénico, que cursa entre la vena pulmonar superior derecha y la vena cava superior (localización posterior o postero-lateral). Este referente es de vital importancia para los electrofisiólogos con el fin de evitar daños durante la ablación^{9,17}. La porción proximal de la vena cava superior contiene fibras de miocardio que la conectan con la aurícula derecha, propagándose hacia la actividad del nodo sinusal o auricular ectópica. Después de las venas pulmonares, la segunda causa de fibrilación auricular está relacionada con la vena cava superior¹⁴. Estudios histológicos y morfológicos en pacientes con fibrilación auricular han demostrado que presentan una vena cava superior más larga y de mayor volumen, a lo cual se le agregan los resultados de estudios en animales que confirman que la distribución irregular de las fibras musculares y las brechas entre las uniones contribuyen a que una estructura tan compleja sea una importante fuente arritmogénica (reentrada, actividad desencadenada o aumento del automatismo)¹⁸. Estas fibras miocárdicas que conectan con la aurícula derecha tienen actividad eléctrica que desencadena arritmias. Además presentan potenciales de acción muy variables y corrientes iónicas con perfil arritmogénico^{19,20}. Estudios clínicos indican que la fibrilación auricular o la taquicardia atrial que se origina en la vena cava superior pueden ser eliminadas con radiofrecuencia de manera exitosa y segura, e incluso se ha demostrado mayor tasa de éxito a largo plazo cuando se realiza durante el aislamiento de las venas pulmonares^{14,21}. Los desencadenantes de la vena cava superior se caracterizan por tener una onda P negativa en las derivadas inferiores y en V1¹⁴.

Rol del seno coronario

El seno coronario está rodeado de fibras musculares a lo largo de sus 25 a 50 mm de longitud. Al igual que el ligamento de Marshall, hacen parte de un remanente del sistema venoso y sus fibras pueden ser extensiones de músculo de la aurícula derecha. Posee otras fibras que vienen de la aurícula izquierda a través del anillo mitral. Es así que este entramado de fibras musculares ha sido implicado en la génesis de arritmias incluyendo la fibrilación auricular ya sea por actividad desencadenada, aumento del automatismo o reentradas, estas últimas debido a conexiones musculares con el miocardio ventricular (vías accesorias)²². La mayoría de las arritmias se originan a lo largo de la interface seno coronario-aurícula izquierda. El aislamiento eléctrico de estas dos estructuras termina la fibrilación auricular hasta en el 46% de los pacientes que persisten luego del aislamiento de las venas pulmonares²³.

Rol de la vena de Marshall

Esta vena es un remanente de la vena cava superior izquierda que desciende a lo largo de la pared lateral e inferior de la aurícula izquierda, más específicamente entre el apéndice auricular izquierdo y la vena pulmonar superior izquierda. El *ridge* o protuberancia lateral izquierdo es la contraparte endocárdica de la vena de Marshall y un objetivo durante la ablación de fibrilación auricular. Se integra al sistema venoso cardiaco entre la unión del seno coronario y la gran vena cardiaca. Cuando está permeable, se encuentra a 2,5 cm desde el *ostium* del seno coronario. La vena es corta (2-3 cm) y se encuentra obliterada hasta en el 12% de los pacientes⁹. La actividad eléctrica de esta estructura puede ser registrada desde el aspecto endocárdico de la aurícula izquierda o tejido circundante. La histología ha determinado que existen conexiones de fibras musculares que cruzan la vena para conectarla con el *ridge*, la pared libre de la aurícula izquierda, el seno coronario y la vena pulmonar superior izquierda. También se han documentado características electrofisiológicas en sus conexiones que sirven como puentes a otras estructuras sin necesidad de la aurícula izquierda. Esto permite el inicio de arritmias por medio de macorreentradas e incluso provee de conexión epicárdica entre la vena pulmonar y la aurícula izquierda a través del seno coronario, que en muchas ocasiones hace fallido el aislamiento de las venas pulmonares¹¹. Nervios simpáticos de la cadena cervical media y del ganglio estrellado pasan por el ligamento de Marshall para innervar el ventrículo izquierdo. Otras fibras parasimpáticas del nervio vago innervan por medio del ligamento la aurícula izquierda, las venas pulmonares izquierdas, el seno coronario y la grasa posterior del atrio izquierdo. Estas fibras colinérgicas contribuyen al perfil electrofisiológico de esta estructura²⁴.

Mecanismos de mantenimiento

Una vez que ha iniciado la fibrilación atrial existen múltiples factores que pueden perpetuar dicha arritmia. Uno de ellos es la persistencia de disparadores e iniciadores que mantengan la arritmia, tales como la descarga permanente del foco arritmogénico, aunque la fibrilación atrial puede man-

tenerse aun después del cese de la descarga. En ausencia de disparadores, la persistencia de la fibrilación atrial es el resultado de la remodelación eléctrica y estructural en la aurícula, que se caracteriza por dilatación auricular y acortamiento del periodo refractario auricular. Tales factores pueden estar presentes al principio de la historia natural de la arritmia o ser desencadenados por la misma².

Se han propuesto varias teorías para explicar el mecanismo electrofisiológico de la fibrilación atrial, que se complementan entre sí para llegar a una aproximación fisiopatológica de dicha arritmia. La teoría más aceptada es la de los múltiples frentes de onda (*multiple wavelet theory*), según la cual, los frentes de onda irregulares van fraccionándose a medida que se dividen al pasar alrededor de islas de tejido fibrótico o refractario. Cada frente de onda que se genera después de la división es considerado independiente y puede acelerarse o desacelerarse según atraviese tejido con mayor o menor refractariedad²⁵. La hipótesis sostiene también que la fibrilación atrial se mantiene por los múltiples frentes de onda que circulan de manera aleatoria, formando circuitos reentrantes funcionales que colisionan entre sí y se extinguen o se dividen en otros frentes de onda que mantienen a la aurícula en excitación permanente. Tales circuitos son por naturaleza inestables, unos desaparecen mientras que otros cambian su configuración y tienen longitudes de ciclo variables, pero en general son cortas, de modo que el tejido auricular no puede estimularse con relación 1:1 y por tanto, se genera bloqueo funcional, conducción lenta y múltiples frentes de onda. Se considera que se necesitan al menos seis frentes de onda independientes para sostener la arritmia. Estos frentes de onda vuelven a excitar porciones del miocardio recientemente activado por otro frente de onda, fenómeno que se conoce como "reentrada aleatoria". Como resultado, en un momento determinado existen múltiples frentes de activación que colisionan entre sí y se extinguen y se crean sucesivamente perpetuándose la arritmia. La persistencia de múltiples circuitos reentrantes depende de la capacidad del tejido para mantener varios frentes de reentrada, de tal manera que la actividad eléctrica sea continua en toda la superficie de la aurícula. Dicha cantidad de ondas depende a su vez de la masa atrial, del periodo refractario, de la velocidad de conducción y de las barreras anatómicas en las diferentes partes de la aurícula. En resumen, una gran masa atrial con periodos refractarios cortos y un retardo de la conducción incrementan la cantidad de frentes de onda y representan la situación más favorable para que la fibrilación atrial sea sostenida²⁵.

La teoría del circuito único reentrante (*single circuit reentry theory*) ha sugerido que es posible que exista una fuente única y estable de actividad reentrante (conocida como "rotor madre"), que funciona como un foco que estimula periódicamente el tejido auricular con diferentes frentes de onda que van en múltiples direcciones y con propiedades eléctricas variables a través de todo el tejido auricular²⁵.

Aunque en la mayoría de casos la fibrilación atrial es desencadenada por múltiples frentes de onda (que pueden provenir de una fuente única o múltiple), en ocasiones, durante el estudio electrofisiológico puede identificarse un foco único que se despolariza con frecuencia y que mantiene la arritmia. Los impulsos eléctricos iniciados por el foco ectópico en mención se propagan a través de un tejido

auricular con periodos de recuperación heterogéneos. Cuando los impulsos cardíacos se generan de manera continua a una frecuencia alta, el tejido auricular se despolariza en relación 1:1 hasta que se alcanza una frecuencia crítica. Cuando se excede esta frecuencia (es decir, que no es posible despolarizar toda la aurícula), se desarrolla conducción fibrilatoria, la cual es causada por los diferentes periodos refractarios del tejido, así como por las barreras anatómicas de la aurícula. Por tanto, se caracteriza por la activación del tejido a diferentes longitudes de ciclo, mayores que la longitud de ciclo del disparador debido al bloqueo variable de la conducción, y genera una activación fragmentada².

Sustrato

El sostenimiento de la fibrilación atrial es el resultado de la combinación entre un disparador y un sustrato electrofisiológico vulnerable. La contribución de cada uno de estos factores es variable según el contexto clínico y aún no es clara la naturaleza exacta de la relación entre estos².

A menudo la fibrilación atrial ocurre en el contexto de otras enfermedades cardíacas o sistémicas tales como enfermedad valvular, hipertensión arterial, enfermedad isquémica, falla cardíaca o hipertiroidismo. De acuerdo con el tipo, la extensión y la duración de dichas condiciones, aparece una respuesta atrial (que puede ser adaptativa o maladaptativa) que se da para mantener la homeostasis y se denomina remodelación atrial, que consiste en cambios en celulares así como en los canales iónicos y en la matriz extracelular, e implica variables estructurales, eléctricas y funcionales. La principal característica de la remodelación atrial es la dilatación, acompañada comúnmente de un incremento progresivo en la fibrosis intersticial. De hecho, la fibrilación atrial es la manifestación clínica más común de la remodelación eléctrica de la aurícula²⁶.

Los cambios eléctricos que constituyen el sustrato para la fibrilación atrial son el incremento en la tasa de dispersión de la refractariedad y las anomalías heterogéneas de la conducción intraatrial, tales como el bloqueo, la conducción lenta y la disociación eléctrica de los diferentes músculos atriales²⁷.

La fibrosis atrial desempeña un papel crítico en la fisiopatología de la fibrilación atrial y es el resultado de diferentes lesiones cardíacas que tienen en común el aumento de lesiones celulares que generan proliferación de la fibrosis. El miocardio fibrótico conduce en forma heterogénea como resultado de la alteración en el acoplamiento intercelular, así como en la arquitectura celular (distorsión en la forma y frecuencia de las uniones intercelulares) y la aparición de circuitos en zigzag. Cuando estos elementos se combinan con una dispersión heterogénea de la refractariedad y el bloqueo o retardo en la conducción intraatrial, se conforma el sustrato ideal para la reentrada. A medida que dicha conducción intraatrial se hace más lenta en el miocardio fibroso, se disminuye la extensión de tejido atrial necesario para sostener un circuito reentrante. De hecho, los circuitos reentrantes en la aurícula requieren tan solo unos pocos milímetros de tejido con conducción alterada, por lo que las regiones con fibrosis avanzada pueden ser en sí mismas sustratos para la fibrilación atrial^{26,28}.

El proceso de envejecimiento normal del tejido por sí mismo genera heterogeneidad en la conducción eléctrica intraatrial, lo que constituye también sustrato para la reentrada. Este proceso se acelera con la presencia de las comorbilidades ya mencionadas. La fuerte asociación entre disfunción sinusal y fibrilación atrial (lo que se conoce como síndrome bradicardia-taquicardia), sugiere que hay un reemplazo de los miocitos atriales por una fibrosis intersticial que ocurre en toda la aurícula incluyendo el nodo sinusal. La fibrilación atrial persistente se caracteriza por pérdida de miofibrillas, acumulación de gránulos de glicógeno e interrupción de las uniones intercelulares^{26,28}.

Inflamación

Existe suficiente evidencia que la inflamación es clave en la patogénesis de la fibrilación atrial. Desde el punto de vista clínico, la fibrilación atrial ocurre en el contexto de un fenómeno inflamatorio sistémico o local, tal como la cirugía cardíaca o la pericarditis aguda. Los reactantes de fase aguda (tales como proteína c reactiva o interleucina 6) se hallan elevados durante la fibrilación atrial. Tal inflamación es parcialmente responsable de la remodelación estructural y eléctrica de la aurícula. De hecho, la inflamación incrementa la heterogeneidad en la conducción al alterar la expresión de las conexinas, hecho que altera el acoplamiento intercelular²⁹.

Además, es probable que la inflamación también sea consecuencia de la fibrilación atrial. La activación rápida propia de la aurícula genera una sobrecarga de calcio intracelular que acelera el proceso de muerte celular y hace que se produzca inflamación, que al mismo tiempo desencadena fenómenos de reparación que terminan en remodelación y permiten la perpetuación de la arritmia²⁹.

Remodelación

La fibrilación atrial es una arritmia progresiva. Muchos pacientes con fibrilación atrial clasificada inicialmente como paroxística, desarrollan formas persistentes de la arritmia, aun en ausencia de enfermedad cardíaca concomitante. La fibrilación atrial produce una cascada de cambios eléctricos y estructurales que hacen que la arritmia se autoperpetúe, proceso que se conoce como remodelación atrial. Los cambios en las características electrofisiológicas de la fibrilación atrial ocurren por alteraciones en la actividad de los canales iónicos que provocan despolarización parcial y disminución de la refractariedad en la aurícula. Tales cambios promueven la remodelación atrial y la alteración del manejo del calcio intracelular, lo que genera disfunción contráctil (remodelación contráctil), así como dilatación de la aurícula con cambios estructurales concomitantes (remodelación estructural). La remodelación contráctil comienza algunas horas después del inicio de la fibrilación atrial, en tanto que la remodelación estructural toma varias semanas³⁰.

La remodelación eléctrica es el resultado de la alta frecuencia de activación atrial. Los cambios electrofisiológicos típicos consisten en acortamiento del periodo refractario y del potencial de acción, disminución de la amplitud de la meseta del potencial de acción y pérdida de la variabilidad de dicho potencial en función de la frecuencia cardíaca. Los

cambios en mención se dan en forma heterogénea en las diferentes regiones de la aurícula, de modo que promueven la vulnerabilidad atrial y proveen el sustrato anatómico y funcional para la reentrada. El acortamiento del potencial de acción ocurre como consecuencia de cambios en los canales iónicos, en la angiotensina II y la isquemia atrial. El acortamiento del potencial de acción acontece por una disminución de la corriente de sodio y calcio hacia el interior de las células, así como un aumento de la corriente de potasio hacia el exterior de estas; este es un mecanismo compensatorio para disminuir la sobrecarga intracelular de calcio que ocurre por la despolarización atrial tan frecuente³⁰.

Durante la fibrilación atrial persistente acaecen cambios en las uniones intercelulares (*gap junction*), que consisten en aumento de la expresión proteica de la conexina 43 y heterogeneidad en la distribución de la conexina 40. La remodelación celular se produce por muerte apoptótica de los miocitos atriales. Todos estos cambios a su vez generan variables en las organelas, consistentes principalmente en pérdida de miofibrillas, acumulación de glucógeno y variaciones en la forma y tamaño de las mitocondrias, fragmentación del retículo sarcoplásmico y dispersión de la cromatina nuclear³¹.

La fibrilación atrial también genera cambios estructurales tales como hipertrofia y apoptosis de los miocitos, alteración de la contractilidad atrial, estrés y dilatación auricular y disminución de la velocidad de conducción atrial. La dilatación atrial aumenta la inestabilidad eléctrica al acortar el periodo refractario efectivo y enlentecer la conducción atrial. Estos cambios, en su mayoría irreversibles, ocurren en un plazo de semanas a meses²⁶.

La remodelación eléctrica es causada probablemente por una regulación a la baja (*downregulation*) de los canales de calcio (IcaL), lo que a su vez disminuye la disponibilidad de este durante la sístole, así como miólisis (pérdida de sarcómera). La remodelación contráctil se inicia temprano después del comienzo de la fibrilación atrial, y su recuperación toma más tiempo que la remodelación eléctrica, tal vez por el tiempo que le toma al tejido auricular reemplazar las sarcómeras perdidas³¹.

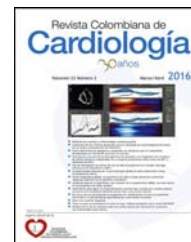
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lubitz SA, Benjamin EJ, Ruskin JN, et al. Challenges in the classification of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:451–60. PubMed PMID: 20567238. Pubmed Central PMCID: 3073055.
- Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology, From Cell to Bedside*. 6th edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1365.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:e199–267.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–66. PubMed PMID: 9725923.
- Chen PS, Chou CC, Tan AY, et al. The mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17 Suppl 3:S2–7. PubMed PMID: 17121663.
- Perez-Lugones A, Schwartzman PR, Schweikert R, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and controls: morphological characteristics of different veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26 1 Pt 1:8–15. PubMed PMID: 12685134.
- Scharf C, Sneider M, Case I, et al. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:150–5. PubMed PMID: 12693495.
- Marom EM, Herndon JE, Kim YH, et al. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology*. 2004;230:824–9. PubMed PMID: 14739316.
- Macedo PG, Kapa S, Mears JA, et al. Correlative anatomy for the electrophysiologist: ablation for atrial fibrillation. Part I: pulmonary vein ostia, superior vena cava, vein of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:721–30. PubMed PMID: 20158562.
- Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966;34:412–22. PubMed PMID: 5922708.
- Sanchez-Quintana D, Lopez-Minguez JR, Pizarro G, et al. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:310–26. PubMed PMID: 22920484. Pubmed Central PMCID: 3492815.
- Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 2001;86:265–70. PubMed PMID: 11514476. Pubmed Central PMCID: 1729909.
- Cabrera JA, Ho SY, Climent V, et al. Morphological evidence of muscular connections between continuous pulmonary venous orifices: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:1192–8. PubMed PMID: 19632632.
- Corradi D, Callegari S, Gelsomino S, et al. Morphology and pathophysiology of target anatomical sites for ablation procedures in patients with atrial fibrillation: part II: pulmonary veins, caval veins, ganglionated plexi, and ligament of Marshall. *Int J Cardiol*. 2013;168:1769–78. PubMed PMID: 23907042.
- Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2479–85. PubMed PMID: 12417546.
- Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the “venous wave” hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2290–2. PubMed PMID: 15193695.
- Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, et al. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:309–13. PubMed PMID: 15817092.
- Yeh HI, Lai YJ, Lee SH, et al. Heterogeneity of myocardial sleeve morphology and gap junctions in canine superior vena cava. *Circulation*. 2001;104:3152–7. PubMed PMID: 11748116.
- Chen YJ, Chen YC, Yeh HI, et al. Electrophysiology and arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from canine superior vena cava. *Circulation*. 2002;105:2679–85. PubMed PMID: 12045176.
- Arruda M, Micochova H, Prasad SK, et al. Electrical isolation of the superior vena cava: an adjunctive strategy to pulmonary vein antrum isolation improving the outcome of AF ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1261–6. PubMed PMID: 17850288.
- Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, et al. High-resolution mapping of tachycardia originating from the superior vena cava:

- evidence of electrical heterogeneity, slow conduction, and possible circus movement reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:388–92. PubMed PMID: 12033357.
22. Oral H, Ozaydin M, Chugh A, et al. Role of the coronary sinus in maintenance of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1329–36. PubMed PMID: 14678109.
 23. Haissaguerre M, Hocini M, Takahashi Y, et al. Impact of catheter ablation of the coronary sinus on paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:378–86. PubMed PMID: 17394452.
 24. Lin J, Scherlag BJ, Lu Z, et al. Inducibility of atrial and ventricular arrhythmias along the ligament of Marshall: role of autonomic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:955–62. PubMed PMID: 18399969.
 25. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200–20. PubMed PMID: 14118488.
 26. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1–11. PubMed PMID: 18174029.
 27. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5 Suppl 6:S1–6. PubMed PMID: 18456193. Pubmed Central PMCID: 2639647.
 28. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:802–9. PubMed PMID: 18294563.
 29. Patel P, Dokainish H, Tsai P, et al. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1064–70. PubMed PMID: 20455973.
 30. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2021–8. PubMed PMID: 18021867.
 31. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;48:153–68. PubMed PMID: 16271942.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Rol del sistema autonómico y la fibrilación auricular**Role of the autonomic nervous system and atrial fibrillation**

CrossMark

Alexander Álvarez-Ortiz*Servicio de Electrofisiología cardiovascular, estimulación y arritmias cardíacas. Instituto del corazón de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2016

Generalidades

Se estima que la prevalencia actual de la fibrilación auricular en el mundo desarrollado es de aproximadamente 1,5 a 2% de la población general, y la media de edad del paciente que sufre este trastorno ha aumentado paulatinamente, de tal forma que oscila entre los 75 y 85 años¹. La arritmia se asocia con un riesgo cinco veces mayor de ataque cerebrovascular, una incidencia tres veces mayor de insuficiencia cardíaca congestiva y mayor mortalidad. La tasa de hospitalización de los pacientes con fibrilación auricular también es muy común. Esta condición es todo un desafío cardiovascular en la sociedad moderna, y se cree que sus aspectos médicos, sociales y económicos empeorarán durante las próximas décadas. Por fortuna, durante los últimos años se han diseñado una serie de tratamientos que pueden ofrecer soluciones a este problema¹.

Muchos son los mecanismos fisiopatológicos implicados en el inicio, la perpetuación y el mantenimiento de la fibrilación auricular, que generan cambios estructurales cardíacos y repercusiones sistémicas, y se reconoce que el sistema autonómico puede provocar fibrilación auricular^{1–3}. La activación del sistema simpático y/o parasimpático puede causar arritmias auriculares. A través de la acetilcolina, la *actividad parasimpática* activa una corriente específica de potasio, IK-ACh, la cual acorta heterogéneamente la duración del

potencial de acción y el período refractario efectivo en la aurícula y los miocitos de las venas pulmonares incrementando la susceptibilidad a la reentrada^{2,4}. Por medio de las catecolaminas, la *estimulación simpática* incrementa el calcio intracelular que promueve la automaticidad y la actividad gatillada. Esta actividad *simpática* y/o *parasimpática* incrementada antes del inicio de la fibrilación auricular se ha observado tanto en modelos animales como en humanos^{1,5}.

De otro lado, los plexos ganglionares autonómicos que constituyen el sistema nervioso intrínseco cardíaco están localizados en la grasa epicárdica, cerca de la unión de la aurícula izquierda-vena pulmonar y el ligamento de Marshall. La estimulación de los ganglios en modelos animales conlleva cargas repetitivas de actividad auricular rápida. Estos plexos algunas veces están localizados próximos a la aurícula donde se registran los electrogramas fraccionados auriculares complejos. El objetivo de la ablación en estas regiones puede mejorar los resultados sobre el aislamiento de las venas pulmonares, hecho demostrado en algunos estudios^{1–3}.

En ciertos pacientes con corazones estructuralmente normales, la fibrilación auricular es precipitada en condiciones de alto tono parasimpático, tales como durante el sueño y después de las comidas, y es referida como “fibrilación auricular mediada vagalmente”. En estos pacientes se ha sugerido la suspensión de medicamentos como digoxina, que mejoran el tono parasimpático, pero se trata de una hipótesis no probada^{1,2}. Por su parte, la estimulación adrenérgica, tal como ocurre durante el ejercicio, también puede provocar fibrilación auricular en algunos pacientes,

Correo electrónico: alalort@hotmail.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.005>0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

y es referenciada como “fibrilación auricular mediada simpáticamente”^{1,2}.

Por muchos años, tres grandes escuelas han tratado de explicar el o los mecanismos de la fibrilación auricular: ondas de propagación aleatorias múltiples, descargas eléctricas focales y actividad reentrante localizada con conducción fibrilatoria. Así mismo, se han hecho progresos considerables en la definición de los mecanismos de iniciación y perpetuación de la fibrilación auricular¹. No obstante, el concepto más fuerte fue el reconocimiento de que, en un subgrupo de pacientes, la fibrilación auricular era gatillada por un foco disparador rápido y podría ser “curada” con un procedimiento de ablación con catéter^{4,6}. Esta observación importante condujo a reenfocar la atención en las venas pulmonares y la pared posterior de la aurícula izquierda, así como en la inervación autonómica. También, se reforzó el concepto de que el desarrollo de la fibrilación auricular requiere un “disparador” y un sustrato anatómico o funcional capaz de iniciarla y mantenerla^{1,2}.

La estimulación auricular depende tanto del sistema nervioso autonómico central (pre-ganglionar o extrínseco) como del sistema nervioso autonómico cardíaco intrínseco. Este incluye los ganglios, conocidos como plexos ganglionares autonómicos, localizados específicamente en la grasa epicárdica y el ligamento de Marshall. El plexo ganglionar recibe el impulso del sistema nervioso central extrínseco y contiene neuronas aferentes, neuronas parasimpáticas eferentes post-ganglionares y neuronas simpáticas, y numerosas neuronas interconectantes que proporcionan información dentro y entre los plexos ganglionares¹. En modelos animales, la estimulación del tronco parasimpático (“nervio vago”) conduce a fibrilación auricular y se requiere otro estímulo para sostenerla^{1,6,7}. En contraste, la estimulación del plexo ganglionar produce ráfagas cortas repetidas e irregulares junto a las venas pulmonares, iniciando la fibrilación auricular sostenida. Los disparadores focales en las venas pulmonares tienen un patrón de iniciación pausa-dependiente y producen electrogramas, muy similares al patrón de gatillo registrado en las venas pulmonares de los pacientes con fibrilación auricular paroxística. Así pues, el disparador focal en las venas pulmonares por estimulación de los plexos ganglionares requiere tanto de la actividad simpática como de la parasimpática². En conjunto, causan postdespolarizaciones tempranas pausa-inducidas y actividad gatillada en las venas pulmonares y los miocitos auriculares. El mecanismo de gatillado puede estar relacionado con la combinación de la duración muy corta del potencial de acción y la liberación elevada de calcio durante la sístole, conduciendo a una carga alta de calcio intracelular durante y posterior a la repolarización¹. Estas observaciones sugieren que la alta concentración de calcio puede activar el intercambio sodio/calcio, y conducir a una entrada neta, a postdespolarizaciones tempranas y a actividad gatillada⁷. En comparación con los miocitos auriculares, los miocitos de las venas pulmonares tienen una duración del potencial de acción más corta y una sensibilidad mayor a la estimulación autonómica, lo cual puede explicar la predominancia de disparadores focales en las venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular paroxística y la interrupción de disparadores focales por la ablación de los plexos ganglionares autonómicos^{1,8}.

La interrupción de los nervios desde los plexos ganglionares a las venas pulmonares puede explicar, al menos en parte, la eliminación frecuente de los disparadores focales dentro de las venas pulmonares durante los procedimientos de aislamiento de las venas pulmonares. Estos hallazgos sugieren que la interrupción de los nervios desde los plexos ganglionares puede tener un papel en el éxito de la ablación de venas pulmonares y puede explicar el éxito de los estudios de ablación iniciales dirigidos a los plexos ganglionares en pacientes con fibrilación auricular paroxística. La regeneración de estos axones puede contribuir a la recurrencia tardía después del aislamiento de las venas pulmonares. La ablación de los cuerpos celulares nerviosos, dirigidos a los plexos ganglionares, puede denervar de manera permanente las venas pulmonares^{6,8}. La adición de la ablación de los plexos ganglionares a las venas pulmonares parecer ser sinérgica, debido a que estos procedimientos pueden ser incompletos en la actualidad; todo el tejido de los plexos ganglionares no puede ser localizado para la ablación por las técnicas de estimulación endocárdica modernas y es común que las técnicas de aislamiento de venas pulmonares estén asociadas con reconexiones tardías a la aurícula⁶.

Se ha observado una relación entre la actividad autonómica de los plexos ganglionares y los electrogramas fraccionados auriculares complejos. La localización de los plexos ganglionares puede ser identificada como sitios asociados con bloqueo auriculoventricular transitorio durante la estimulación eléctrica de alta frecuencia (EEAF, 20 Hz)⁹. En general, los plexos ganglionares están localizados dentro de las áreas de electrogramas fraccionados auriculares complejos. La estimulación de los plexos ganglionares con EEAF o la inyección de acetilcolina dentro de la grasa que contiene un plexo ganglionar produce electrogramas fraccionados auriculares complejos en la misma área de registro durante la fibrilación auricular⁹. La ablación secuencial de múltiples (cuatro o más) plexos ganglionares en modelos animales y en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente, reduce o elimina todos los electrogramas fraccionados auriculares complejos, y disminuye o elimina la inducibilidad de la fibrilación auricular. Aquella que persiste después de la ablación de los plexos ganglionares típicamente muestra electrogramas auriculares más organizados con longitudes de ciclo más prolongadas. Estos cambios en el patrón de los electrogramas con la ablación secuencial de los plexos ganglionares, son similares al enlentecimiento progresivo y a la organización de los electrogramas durante la técnica de ablación paso a paso (stepwise) realizada en pacientes con fibrilación auricular persistente de larga duración. La relación entre los electrogramas fraccionados auriculares complejos y la actividad de los plexos ganglionares, puede explicar también la variedad en las tasas de éxito reportadas para la ablación de los electrogramas fraccionados auriculares complejos^{1,10}. Los estudios que describen altas tasas de éxito con la ablación de electrogramas fraccionados auriculares complejos muestran sitios de ablación concentrados en áreas cercanas a los plexos ganglionares, mientras que los estudios que describen lo contrario muestran patrones dispersos a los sitios de ablación⁹⁻¹¹.

Otro hallazgo reciente es la inhibición de la actividad de los plexos ganglionares y los disparadores de venas pulmonares por la estimulación a bajo nivel del tronco parasimpático

("nervio vago")¹². La pérdida de respuesta de los plexos ganglionares a la estimulación vagal central en pacientes ancianos, puede ayudar a explicar el fuerte incremento en la prevalencia de fibrilación auricular en la población mayor. Las implicaciones terapéuticas incluyen la posibilidad de que la estimulación crónica a bajo nivel del nervio vago puede contribuir a suprimir la fibrilación auricular en pacientes con fibrilación auricular paroxística^{1,2}. Sin embargo, estos datos sugieren un papel potencial del sistema nervioso autonómico en el desarrollo de la fibrilación auricular, así como uno en la modulación autonómica en el tratamiento de la fibrilación auricular, y es pertinente reconocer que es poco probable una comprobación definitiva y no es posible realizar ablación de los ganglios autonómicos sin lesionar también el miocardio auricular^{1,2}.

Con base en el papel del sistema autonómico en la fisiopatología de la fibrilación auricular, en términos generales, pueden describirse dos tipos de fibrilación auricular mediadas por este mecanismo, según predomine uno u otro componente, destacando algunas características importantes: fibrilación auricular por descarga vagal y fibrilación auricular por descarga simpática.

Fibrilación auricular por descarga vagal

Es una entidad poco común, la cual se observa predominantemente en personas jóvenes entre los 25 y 50 años de edad, siendo cuatro veces más frecuentes en hombres que en mujeres, usualmente, sin enfermedad cardíaca subyacente, es decir, sin cardiopatía estructural. Los pacientes refieren palpitaciones que comienzan con actividad ectópica auricular frecuente, se desencadena fibrilación auricular durante la noche, y desaparece con el despertar (paroxística), tal como fue descrito inicialmente por Coumel¹². Es absolutamente excepcional la iniciación en horas de la mañana. Estas fibrilaciones auriculares suelen alternar con episodios de "flutter auricular", y pueden estar asociadas con la influencia vagal sobre la aurícula, que produce un acortamiento del período refractario y, por lo tanto, de la longitud de onda con mayor facilidad para la iniciación de arritmias por reentrada como el "flutter"¹³. La asociación entre esofagitis por reflujo y fibrilación auricular puede tener un componente vagal de fondo¹³. De igual forma, puede presentarse después de comer o tras ingerir bebidas alcohólicas.

Debido a que la respuesta ventricular es relativamente lenta, la mayoría de los pacientes refiere palpitaciones más que disnea, síncope u otras alteraciones. Este tipo de fibrilación auricular tiene poca tendencia a progresar y establecerse permanentemente⁸. La monitorización electrocardiográfica pone de manifiesto un enlentecimiento progresivo de la frecuencia cardíaca, de unos cuantos segundos a varias horas, antes del inicio de la fibrilación auricular. Estos episodios pueden controlarse con cambio en los hábitos y estilos de vida, y variación del volumen y horario de los alimentos, particularmente la cena. Es importante tener en cuenta que tanto los bloqueadores beta-adrenérgicos como los digitálicos pueden incrementar la frecuencia de la fibrilación auricular mediada por estímulo vagal, por lo cual están contraindicados^{7,8}.

Fibrilación auricular por descarga simpática

La fibrilación auricular adrenérgica se presenta entre los 40 y 50 años de edad, afectando de igual manera a hombres y mujeres, pero con menor frecuencia que la fibrilación auricular vagal. Aparece preferentemente durante el día, tras un esfuerzo físico o estrés emocional, y puede acompañarse de poliuria. No obstante, puede aparecer en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o pulmonar, si se tiene en cuenta que cuando se desarrolla enfermedad orgánica comienza a predominar el tono simpático^{14,15}.

La monitorización electrocardiográfica en 24 horas pone de manifiesto la aceleración progresiva de la frecuencia cardíaca antes del inicio de la fibrilación auricular, evidenciándose un incremento del tono simpático y su efecto sobre la actividad ectópica en las venas pulmonares. A diferencia de los pacientes con fibrilación auricular vagal, usualmente los betabloqueadores son útiles en el tratamiento de este tipo de pacientes¹⁴⁻¹⁶.

Los estudios de variabilidad de la frecuencia cardíaca, en el dominio del tiempo y la frecuencia, han documentado un incremento del intervalo RR promedio y de la banda de frecuencia baja hasta 15 minutos antes de los episodios, condición que se traduce en un incremento del tono simpático, y posterior disminución a los 10 y 5 minutos previos a los episodios en relación con un "retiro simpático", mientras que la banda de frecuencia alta se mantiene elevada (tono parasimpático elevado). Alterna con taquicardias auriculares automáticas, hecho que se debería al aumento del automatismo y de la actividad gatillada que produce el tono simpático^{14,17}.

Conclusiones

La fibrilación auricular es una entidad frecuente en nuestro medio, cuya incidencia y prevalencia incrementa con la edad y conlleva a un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes. Son múltiples los mecanismos implicados en su fisiopatología y existen factores iniciadores y perpetuadores.

El sistema nervioso autonómico (simpático y parasimpático) tiene un papel preponderante en la fisiopatología de la fibrilación auricular, y su adecuado entendimiento y correlación en la práctica clínica puede orientar al predominio de uno u otro componente, hecho vital para definir el enfoque terapéutico adecuado, bien sea farmacológico o intervencionista.

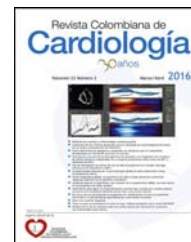
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Heart Rhythm*. 2012;9:632-96.

2. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2753–9.
3. Smeets JL, Allessie MA, Lammers WJ, et al. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. *Circ Res*. 1986;58:96–108.
4. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327–34.
5. Efremidis M, Sideris A, Prappa E, et al. Effect of atrial pressure increase on effective refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in patients with lone atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 1999;3:307–10.
6. Jaïs P, Hocini M, Sacher F, et al. The place of ablation in the treatment of atrial fibrillation: where are we and where are we going? *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97:1071–7.
7. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:483–90.
8. Márquez M, Gómez-Flórez J, Aranda A, et al. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79(Sup 2):18–25.
9. Scherr D, Dalal D, Cheema A, et al. Long- and short-term temporal stability of complex fractionated atrial electrograms in human left atrium during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:13–21.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:5–101.
11. Arruda M, Natale A. Ablation of permanent AF: adjunctive strategies to pulmonary veins isolation: targeting AF NEST in sinus rhythm and CFAE in AF. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;23:51–7.
12. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. En: Falk RH, Podrik PJ, editores. *Atrial Fibrillation Mechanisms and managements*. New York: Raven Press; 1992. p. 109–25.
13. Weigl M, Gschwantler M, Gatterer E, et al. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. *South Med J*. 2003;96:1128–32.
14. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103:2631–6.
15. Vacca M, Sáenz LC, Cabrales M. Conceptos fisiopatológicos en fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol*. 2007;14 Supl 3:59–64.
16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
17. Camm J, Lip GYH, De Caterina R, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:54e1–24.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

**Rol de los plexos ganglionares en la génesis
y el mantenimiento de la fibrilación auricular
y la modulación del sistema nervioso autónomo
como parte del tratamiento de la fibrilación auricular****Role of ganglionic plexuses in the genesis and maintenance of atrial
fibrillation and modulation of the autonomic nervous system as part
of the atrial fibrillation therapy**

Ana Lucía Carvajal-Paz

IDIME, Los Comuneros Hospital Universitario de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común en la práctica clínica y es la causa de un tercio de las hospitalizaciones por arritmias cardíacas. Dichas hospitalizaciones siguen en aumento debido al envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de las enfermedades crónicas cardiovasculares y la mayor detección de la arritmia mediante dispositivos de monitorización ambulatoria de toda índole¹.

Estudios clínicos anteriores han sugerido que un aumento del tono parasimpático está implicado en la génesis de al menos algunas formas de fibrilación auricular paroxística^{2,3}. Se ha visto que en modelos caninos, la estimulación vagal acorta el período refractario de la fibrilación auricular, aumenta su dispersión y disminuye la longitud de onda de los circuitos reentrantes que facilitan el inicio y mantenimiento de la fibrilación auricular^{3,4}.

Discusión

Con la adopción de técnicas de ablación con catéter para el tratamiento de las taquiarritmias se ha incrementado el interés en el aprendizaje de la anatomía cardíaca y los electrofisiólogos están prestando más atención a estudiar la morfología y las características arquitectónicas del corazón. Como resultado de este interés ha surgido una nueva ola de investigación para estudiar temas de anatomía cardíaca que no fueron abordados por completo en el pasado. Recientes investigaciones han desentrañado características anatómicas, aspectos arquitectónicos y detalles histológicos de ciertos componentes del corazón, de interés para la comprensión de los sustratos de las taquicardias y su ablación⁵.

Las áreas de las uniones veno-auriculares y adyacentes a las venas pulmonares están ricamente inervadas por los nervios ganglionares procedentes del plexo neural cardíaco. Los subplexos epicárdicos ubicados en las almohadillas de grasa auriculares envían abundantes extensiones.

Las bases electrofisiológicas de la fibrilación auricular requieren de un desencadenante que inicie las arritmias y un

Correo electrónico: acarva@yahoo.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.034>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

sustrato que las mantengan. Lo más común es que este detonante sea un latido ectópico que se inicie en los músculos aledaños de las venas pulmonares. Esos detonantes provocan una actividad intrínseca cardíaca en los plexos ganglionares, que a la larga se quedan agrupados en el cruce de la unión veno-auricular izquierda. Estos detonantes y el crecimiento auricular provocan fibrosis e inflamación y sirven con sustratos para mantener las ondas en fibrilación auricular. La persistencia de la fibrilación auricular predispone al desarrollo de otros detonantes y ondas. El proceso se traduce en una perpetuación de la fibrilación auricular. El mantenimiento de un ritmo sinusal puede revertir esos cambios y mecanismos de perpetuación, así como a su vez, el ritmo de fibrilación auricular hace que el paciente tenga más ritmo de fibrilación auricular.

El corazón está influenciado por el control autónomo de los sistemas simpático y parasimpático (vagal), que ejercen su acción a través de los plexos cardíacos que se encuentran en la base del corazón, divididos en dos porciones; una superficial (ventral) y otra profunda (dorsal).

La innervación del corazón está dada por fibras nerviosas autónomas procedentes de los nervios vagos y de los troncos simpáticos⁶.

- Plexo nervioso cardíaco superficial: proveniente del ganglio cervical superior izquierdo (simpático) y del nervio vago izquierdo (parasimpático), formará el plexo pulmonar izquierdo y coronario derecho.
- Plexo nervioso cardíaco profundo: proveniente de los ganglios simpáticos cervicales medio e inferior izquierdos, ganglios simpáticos cervicales superior, medio e inferior derecho, ganglios simpáticos torácicos (comúnmente T1-T4 y en algunos casos T5 y T6) de ambos lados y del nervio vago derecho, formará el plexo pulmonar derecho, coronario izquierdo y parte del coronario derecho.
- Ramas comunicantes: entre ambos plexos cardíacos.

Inervación del pericardio

- El pericardio seroso (formado por una sola capa de células mesoteliales) se inerva por ramas de los plexos subsidiarios del plexo cardíaco, que tienen fibras simpáticas, parasimpáticas y aferentes. El pericardio parietal se inerva por fibras sensitivas que viajan en su mayoría por los nervios frénicos, aunque también por los nervios intercostales. También recibe fibras simpáticas y parasimpáticas del plexo cardíaco.

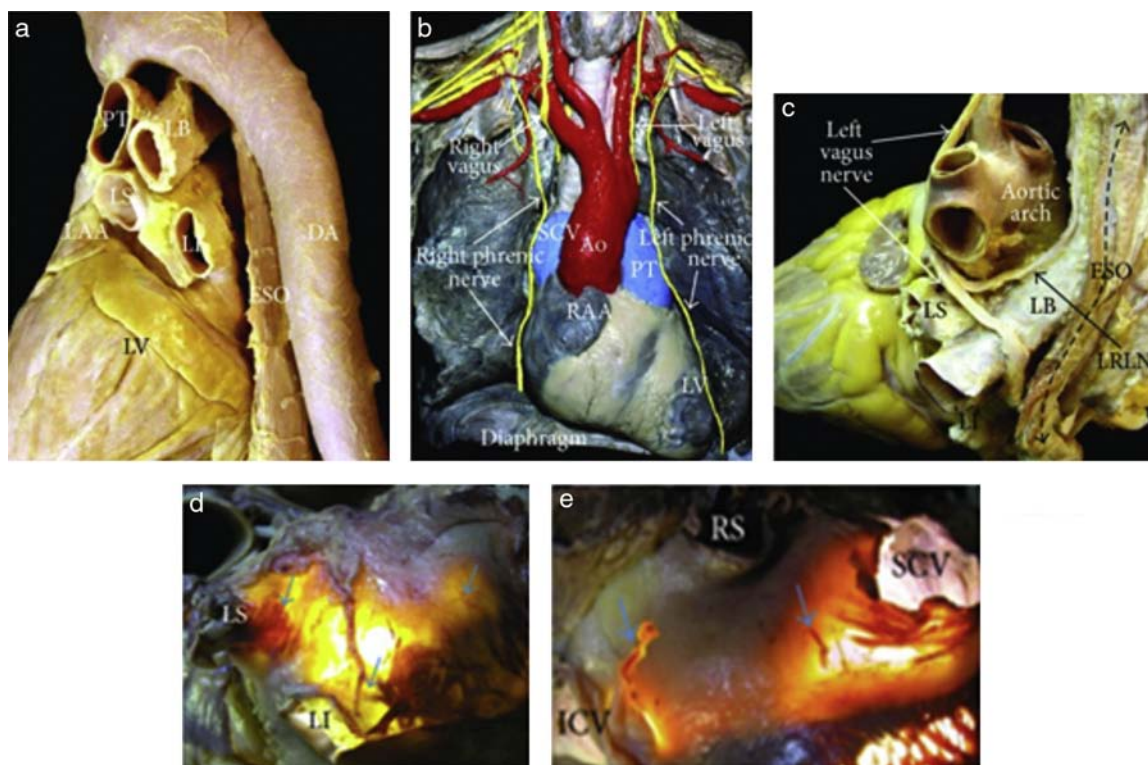


Figura 1 (a) Vista en perspectiva posterolateral izquierda que muestra el curso del esófago y descendente de la aorta respecto a la aurícula izquierda. (b) En disección de un cadáver se ve desde la parte frontal, muestra el curso de los nervios frénicos derechos e izquierdos y los nervios vagos. (c) Disección del nervio vago izquierdo y su rama del laringeo recurrente izquierdo, que desciende sobre el techo de la aurícula izquierda. (d, e). Transiluminación del techo de la aurícula izquierda y el surco interauricular posterior en donde se aprecian los plexos ganglionares epicárdicos de la acetilcolinesterasa de colores (flechas azules) que se extienden a la superficie de la unión venoauricular izquierda en (d) y región intercaval en (e)⁵. Ao = aorta, LB = bronquio izquierdo, DA = aorta descendente, ESO = esófago, ICV = vena cava inferior, LI = vena pulmonar inferior izquierda, LRLN = nervio laríngeo recurrente izquierdo, LS = vena pulmonar superior izquierda, LV = ventrículo izquierdo, PT = tronco pulmonar, RAA = apéndice auricular derecho, RI = vena pulmonar inferior derecha, RS = vena pulmonar superior derecha, y SCV = vena cava superior.

- **Inervación autónoma del corazón:** la inervación parasimpática del corazón está dada por neuronas preganglionares que se ubican en el núcleo dorsal del vago. Las fibras preganglionares de estas neuronas constituyen el nervio vago que se dirige al corazón para hacer sinapsis en las neuronas postganglionares del plexo cardíaco ubicado en el corazón. Las fibras postganglionares tienen su sinapsis en los nodos sinusal, auriculoventricular y en las arterias coronarias. La activación del parasimpático produce disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), así como de la fuerza de contracción del corazón, y constricción de las arterias coronarias. La inervación simpática está dada por neuronas preganglionares del asta lateral de los segmentos torácicos T2-T4. Las fibras de estas neuronas abandonan la médula por los nervios raquídeos correspondientes, ascienden por la cadena simpática latero-vertebral para hacer su sinapsis en los ganglios cervicales superior, medio e inferior y en los dos a tres primeros ganglios torácicos. Desde allí, las fibras postganglionares transcurren por las ramas cardíacas superior, media e inferior de la porción cervical del tronco simpático y algunas ramas cardíacas torácicas. Todas ellas llegan al plexo cardíaco para inervar los nodulos sinusal, auriculoventricular y las arterias coronarias. La activación del simpático produce aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia), aumento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco y dilatación de las arterias coronarias⁵. El acceso pericárdico a la aurícula izquierda y a las venas pulmonares está limitado por el hecho de que el saco pericárdico se dobla alrededor del corazón. El acceso a

la parte anterior de la aurícula izquierda se puede hacer a través del seno transverso, que se extiende entre la parte posterior de la aorta ascendente y la bifurcación del tronco pulmonar y la parte delantera de las cámaras auriculares⁵ (fig. 1).

De acuerdo con los criterios establecidos para distinguir los plexos ganglionares, son extensiones epicárdicas de los nervios del mediastino que entran en el corazón a través de sitios discretos en el hilio del corazón y proceden por separado en las regiones de inervación por siete caminos. En general, la aurícula derecha humana es inervada por dos subplexos, la aurícula izquierda por tres, el ventrículo derecho por uno y el ventrículo izquierdo por tres. La mayor densidad de ganglios epicárdicos está ubicada cerca del hilio del corazón, especialmente en las superficies dorsales y dorso-laterales de la aurícula izquierda, donde se encuentra hasta el 50% de todos los ganglios cardíacos⁷ (fig. 2).

Las áreas de las uniones veno-auricular y adyacentes a las venas pulmonares son también muy inervadas por los nervios ganglionares procedentes del plexo neural cardíaco. Los subplexos epicárdicos ubicados en las almohadillas de grasa auriculares envían extensiones nerviosas abundantes^{6,9}.

Subplexos ganglionares epicárdicos

El sistema nervioso autónomo del corazón también parece desempeñar un papel de cierta relevancia en la patogénesis de la fibrilación auricular paroxística (fig. 3). Se ha

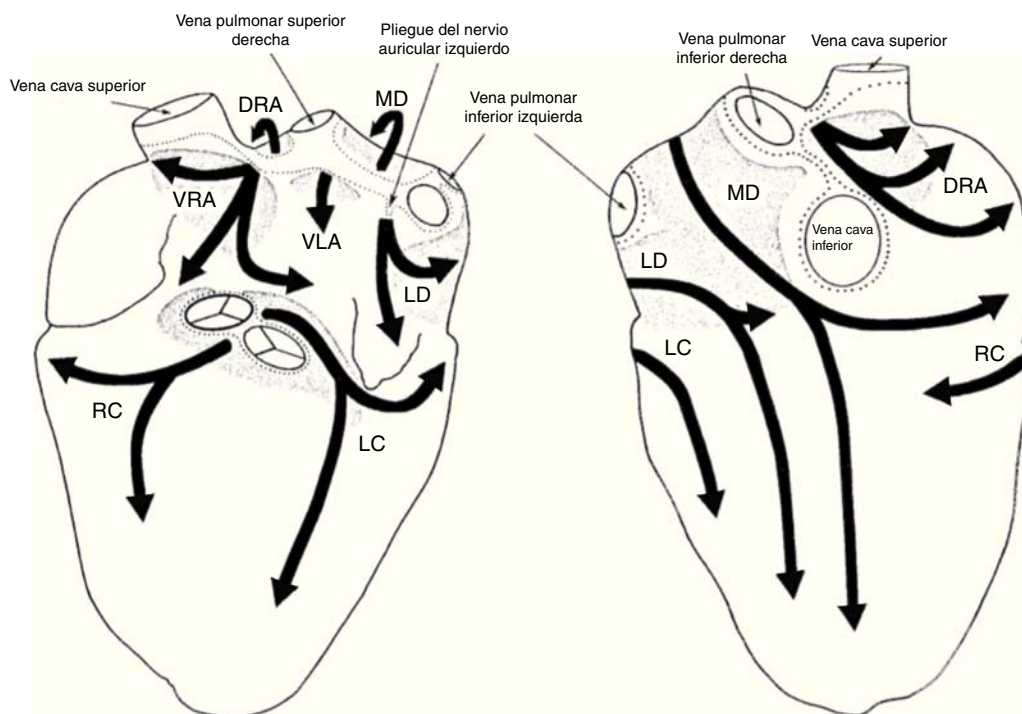


Figura 2 Esquema que resume la descripción de la disposición y las regiones de inervación de los siete subplexos epicárdicos en humanos. Izquierda: Vista ventral. Derecha: Vista dorsal. Los subplexos ganglionares se representan mediante sombras. Las líneas de puntos indican los límites del hilio corazón. VRA: subplexos ganglionares de la aurícula derecha; DRA: subplexos dorsales de la aurícula derecha; MD: subplexo ganglionar dorsal medio; VLA: subplexo ganglionar de la aurícula izquierda; LD: subplexo ganglionar dorsal izquierdo; RC: subplexo ganglionar coronario derecho; LC = subplexo ganglionar coronario izquierdo⁷.

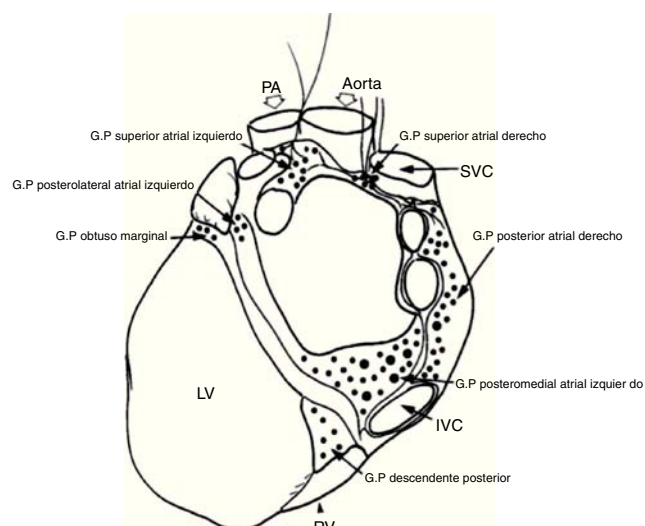


Figura 3 Localización de los plexos ganglionares⁸. GP: plexo ganglionar, PA: arteria pulmonar, SVC: vena cava superior, IVC: vena cava inferior, RV: ventrículo derecho, LV: ventrículo izquierdo.

observado que, con frecuencia, los episodios de fibrilación auricular paroxística van precedidos de un aumento del tono simpático y parasimpático. Existen además evidencias experimentales de que la estimulación del sistema nervioso autónomo cardíaco, especialmente el colinérgico, favorece la actividad eléctrica ectópica y los fenómenos de reentrada en la región de las venas pulmonares⁹. Por tanto, la técnica de ablación para el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística deberá incluir ineludiblemente, al menos, la creación de cicatrices transmurales en la aurícula izquierda que engloben los orificios de drenaje de las venas pulmonares, y, quizás, según el tamaño de la aurícula izquierda la pared posterior de la misma. Los objetivos buscados con este procedimiento serían, por una parte, lograr un aislamiento completo de los focos iniciadores de la arritmia del resto del miocardio auricular y, por otra, la destrucción de la innervación simpática y parasimpática local procedente de estos vasos. Según sea fibrilación auricular paroxística aislada o paroxística asociada a cardiopatía estructural, la efectividad de los diferentes patrones varía significativamente^{9,10}. La influencia del sistema nervioso autónomo (SNA) sobre la activación y la perpetuación de la fibrilación auricular está bien establecida. Las variaciones del tono autonómico se han asociado con paroxismos de fibrilación auricular y tanto la activación simpática como la parasimpática pueden ser proarrítmicas acortando el

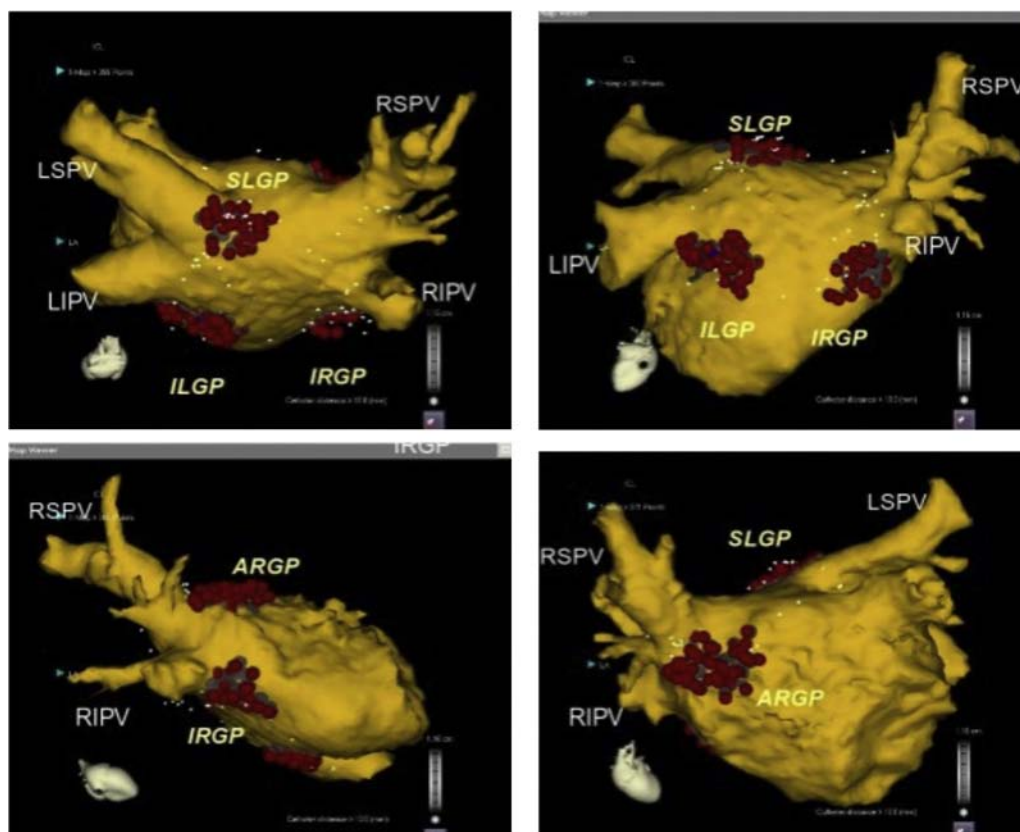


Figura 4 Posición anatómica de los plexos ganglionares más importantes objetivos de la ablación con catéter. Se presume que los plexos ganglionares son seccionados 1-2 cm fuera de las uniones de la unión AI-VP en los siguientes sitios: zona superolateral de la aurícula izquierda (superior izquierda SLGP GP), área superoanterior derecha (anterior derecho GP-ARGP), a la izquierda zona inferoposterior (inferior izquierda GP-ILGP) y a la derecha zona inferoposterior (inferior derecha GP-IRGP). Otro GP (quid GP) la zona inferoposterior entre la ILGP y IRGP¹⁶.

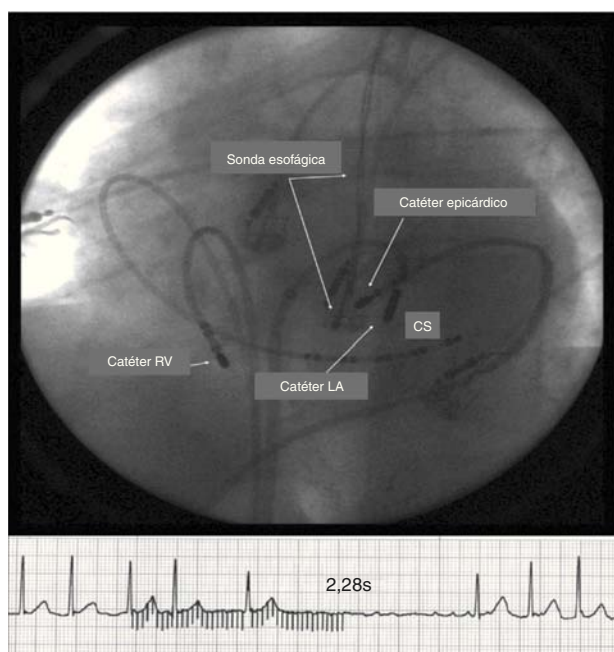


Figura 5 Respuesta vagal (pausa, mayor de 2,28 segundos) durante estimulación epicárdica de HF (20 Hz). Nótese la estrecha relación entre la sonda esofágica y el catéter epicárdico (punta de 4 mm). Para evitar el daño del esófago, la radiofrecuencia se aplica desde el catéter endocárdico (punta de 8 mm). El catéter epicárdico fue ubicado entre el catéter endocárdico y la sonda esofágica de temperatura. La temperatura esofágica más alta registrada fue de 37,5 °C, y el reflejo vagal por estimulación epicárdica fue suprimido totalmente. CS: seno coronario; LA catheter: catéter endocárdico auricular y RV catheter, catéter en el ventrículo derecho²⁴.

período refractario auricular. Los estudios iniciales sobre la denervación vagal parcial a través del epicardio o la ablación de almohadilla de grasa, indicaron que pueden prevenir la fibrilación auricular^{11,12}. El ligamento de Marshall es un haz pericárdico de la aurícula izquierda neuromuscular, rico en la inervación simpática, que se ha asociado con la génesis de taquiarritmias atriales y fibrilación auricular^{10,13}. La ablación epicárdica del ligamento de Marshall en humanos (a través del seno coronario)¹⁴ o la ablación endocárdica en el sitio de inserción del haz de Marshall puede terminar la fibrilación auricular. Se sabe que la denervación simpática o parasimpática selectiva puede no ser factible. Ambos elementos, simpático y parasimpático, residen en los cuatro plexos ganglionares principales de la aurícula izquierda¹⁴; las lesiones de ablación pueden afectar inevitablemente ambos componentes del sistema nervioso autónomo (fig. 4).

La ablación de los plexos ganglionares (plexos ganglionares) logra la denervación autonómica al afectar tanto a los componentes simpático y parasimpático del SNA. La ablación de los plexos ganglionares parece ser segura, y mejora los resultados de aislamiento de las venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular persistente y paroxística. Dicha ablación puede llevarse a cabo de manera endocárdica o epicárdica, es decir, durante el procedimiento de Maze (laberinto) o enfoque toracoscópico¹⁵ (fig. 5). Múltiples estudios sugieren que los plexos ganglionares pueden

ser uno de los sustratos implicados en la perpetuación de los circuitos reentrantes de la fibrilación auricular, y por tanto la eliminación de estos estímulos autonómicos puede conducir a mayor ausencia de arritmias.

Los plexos ganglionares se identifican en el laboratorio de electrofisiología mediante estimulación a alta frecuencia (HFS) y la inducción de respuestas vagales en las aurículas^{16,17}. Se estimula a 1.200 lpm (20 Hz) con ancho de pulso de 10 ms a 12-24 v. Una respuesta vagal eferente predominante se define como inducción de bloqueo AV (> 2 s) e hipotensión o prolongación del intervalo R-R > 50% durante fibrilación auricular, después de un segundo de aplicación de la estimulación de alta frecuencia. Sin embargo, el método generalmente conlleva molestia por la anestesia general, puesto que pacientes conscientes no pueden tolerar más de 15 v. Además, se ha demostrado recientemente que la ablación anatómica, es decir dirigida a las áreas de los plexos ganglionares en la aurícula izquierda (fig. 6), tiene mejores resultados clínicos en pacientes con fibrilación auricular paroxística¹⁵.

La ablación aislada de los plexos ganglionares se ha empleado con éxito variable para la fibrilación auricular paroxística y persistente. En la fibrilación auricular paroxística, la supervivencia libre de arritmia durante el primer año después del procedimiento osciló entre 26 y 77%^{18,19}; se han reportado tasas de éxito de < 40% para la fibrilación auricular persistente después de un procedimiento único. La ablación de los plexos ganglionares en combinación con el aislamiento de las venas pulmonares, produjo mejores resultados de aislamiento con tasas de éxito de hasta un 80%¹⁸⁻²⁰.

Estudios demuestran que en poblaciones con fibrilación auricular paroxística de origen vagal, la ablación anatómica de los plexos ganglionares en la aurícula derecha es eficaz en alrededor del 70% de los pacientes^{21,22}.

Denervación autonómica

Se realiza ablación aplicando radiofrecuencia (la energía de radiofrecuencia a 60°, 30 – 70 W durante 30 – 60 segundos) en los sitios anatómicos de los plexos ganglionares de la aurícula derecha (figs. 6A y B), la zona superoposterior (superior plexos ganglionares AD junto a la unión de la vena cava superior [SVC] y la superficie posterior de la AD), la zona media posterior (posterior AD GP, superficie posterior de la AD junto al surco interauricular), la zona inferoposterior (plexo ganglionar colocado entre la vena cava inferior, el ostium del seno coronario y cerca del surco auriculoventricular). La ablación se realiza hasta que la actividad eléctrica se reduzca significativamente (electrograma bipolar de pico a pico < 0,05 mV) y el reflejo vagal desaparezca. Se ha visto que los CFAE (complex fractionated atrial electrograms) se encuentran principalmente en la pared posterior y septal en la proximidad de sitios de los plexos ganglionares. Durante la ablación de los plexos ganglionares se reducen significativamente los CFAE (figs. 7 y 8).

Se ha demostrado que la estimulación de los plexos ganglionares, asociada con una respuesta parasimpática causada por la liberación de acetilcolina, aumenta la vulnerabilidad a fibrilación auricular por acortamiento del período refractario de las venas pulmonares y aumento de la

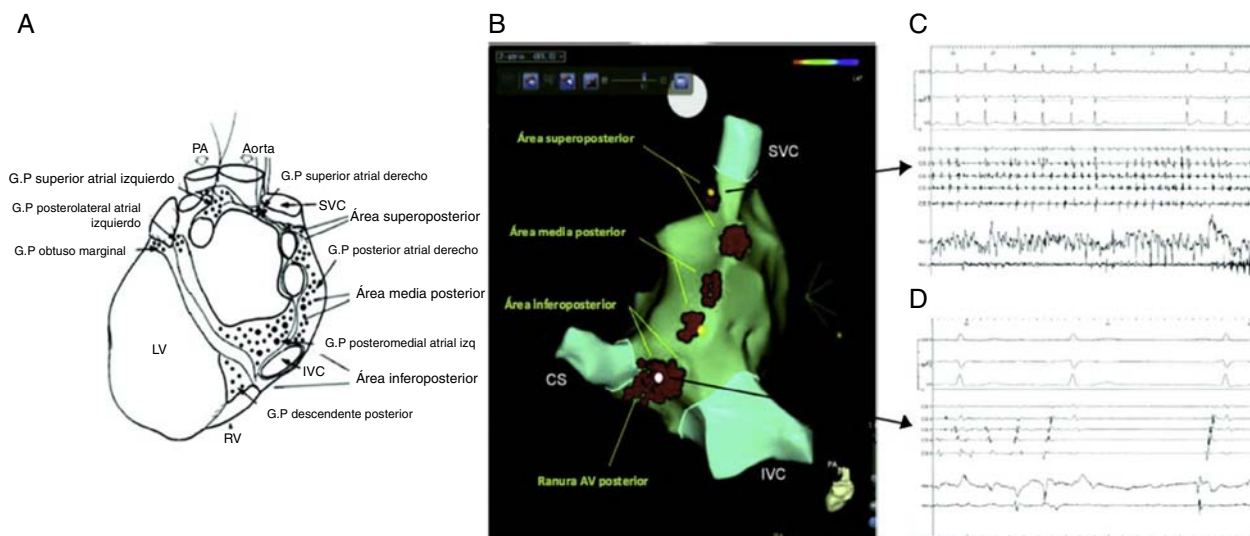


Figura 6 A, Vista posterior del corazón humano, en la que se ilustra la ubicación de los principales plexos ganglionares auriculares (PG). B, CARTO 3 mapa anatómico de la aurícula derecha (RA) (proyección posteroanterior) en un caso de ablación anatómica de plexos ganglionares. Los puntos rojos representan sitios de pulso de radiofrecuencia; los amarillos, sitios de respuesta parasimpática provocada durante la aplicación de radiofrecuencia; y los blancos, sitios donde la fibrilación auricular (FA) terminó durante la ablación. CS: seno coronario; IVC: vena cava inferior; SVC: vena cava superior; y AV: auriculoventricular. C, respuesta parasimpática evocada durante la ablación anatómica. D, restauración del ritmo sinusal durante la ablación anatómica (I, V1 y V6, ECG de superficie; CS1-CS5, seno coronario distal y proximal; ABL d/p, bipolar distal y proximal del catéter de ablación; y BP: presión arterial).

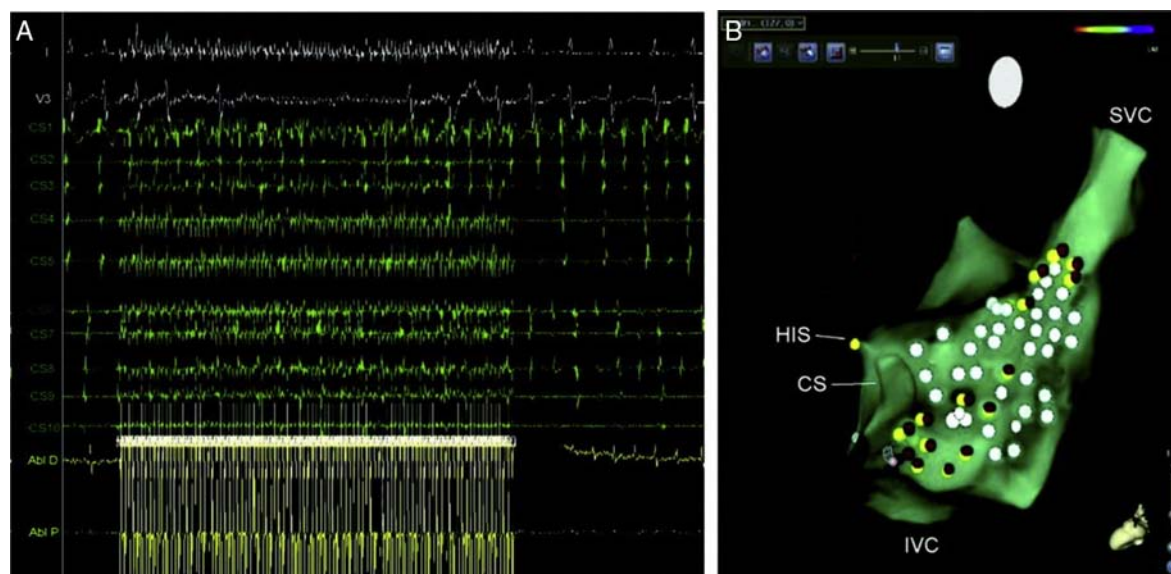


Figura 7 A, Respuesta parasimpática evocada durante la estimulación de alta frecuencia (HFS) cerca del ostium del seno coronario (y V3, superficie ECG; CS1-CS10, seno coronario distal y proximal; ABL d/p, bipolar cartografía distal y proximal y catéter de ablación). B, CARTO 3 mapa anatómico de aurícula derecha (RA) (proyección lateral) en un caso de ablación selectiva del plexo ganglionar (GP). Puntos rojos representan sitios de pulso de radiofrecuencia cerca de lugares de HFS-positiva (puntos amarillos). Puntos blancos representan sitios de HFS-negativa. SU indica proximal del haz de His; CS, del seno coronario; Vena cava inferior, vena cava inferior; SVC, vena cava superior; y AV, auriculoventricular²².

dispersión de la refractariedad²³. Estudios han comprobado que la sola ablación anatómica de los ganglios linfáticos en la aurícula derecha ha demostrado ser efectiva en aproximadamente un 70% de los pacientes sin realizar la desconexión de las venas pulmonares. Estos resultados confirman que la denervación vagal puede abolir la fibrilación auricular, según

lo sugieren datos experimentales y clínicos. Conviene destacar que estos hallazgos se han proyectado en un subgrupo específico de pacientes sin signos de cardiopatía estructural y con episodios de fibrilación auricular de predominio del tono vagal, como ocurre durante el sueño, después de las comidas, tos entre otros. Estas características identifican a

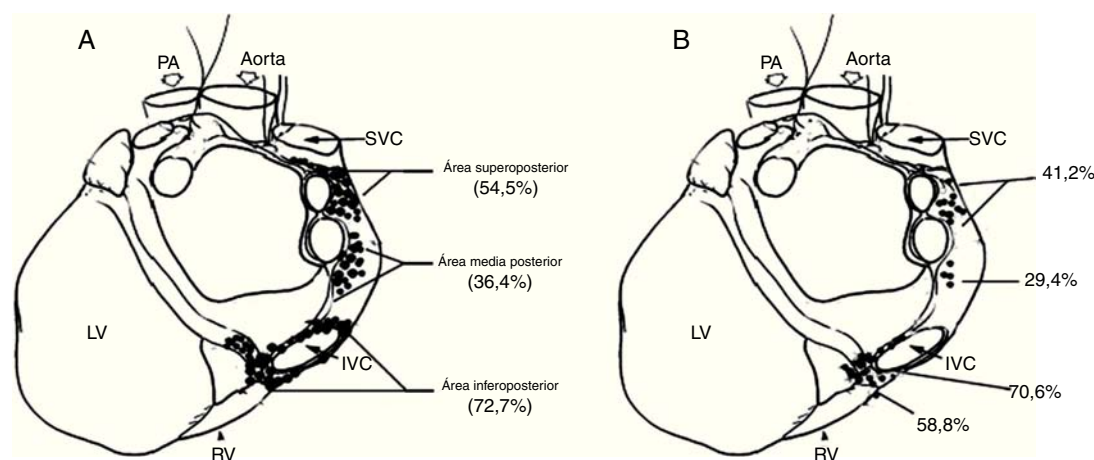


Figura 8 A, distribución de sitios donde la aplicación de radiofrecuencia evocaba una respuesta parasimpática durante la ablación anatómica. B, distribución de sitios donde la estimulación de alta frecuencia evocaba una respuesta parasimpática durante el enfoque selectivo. PA, arteria pulmonar; IVC: vena cava inferior; SVC: vena cava superior; RV: ventrículo derecho; y LV: ventrículo izquierdo²².

los pacientes en quienes se debe realizar ablación de los plexos ganglionares de la aurícula derecha.

Enfoques híbridos que combinan por vía toracoscópica el aislamiento de las venas pulmonares con la ablación selectiva de los plexos ganglionares, con o sin ablación del ligamento de Marshall o la amputación de la orejuela de la aurícula izquierda, reportan tasas de éxito a más de un año seguimiento desde 65 a 86%. las estrategias de ablación endocárdica que se dirigen a esas estructuras epicárdicas corren el riesgo de sufrir daños colaterales, mientras que la ablación epicárdica, por ejemplo, mediante técnicas mínimamente invasivas, al menos permite un enfoque más específico (fig. 5).

Conclusión

Una mejor comprensión de la localización de los plexos ganglionares y el papel de cada uno de ellos en el inicio y mantenimiento de la fibrilación auricular guiará el futuro desarrollo de estrategias de "neuroablación" para los pacientes con fibrilación auricular. Otros estudios en poblaciones más grandes deberán aclarar si la ablación biauricular de los plexos ganglionares solos o en asociación con la desconexión de las venas pulmonares puede aumentar de manera significativa el éxito en la ablación de la fibrilación auricular.

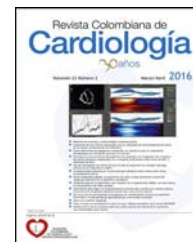
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, 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. Brignole M. Vasovagal syncope and vasovagal disease. *Hellenic J Cardiol*. 2008;49:61–4.
3. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, et al. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:732–8.
4. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*. 1974;8:647–55.
5. Sánchez-Quintana D, Doblado-Calatrava M, Cabrera JA, et al. Anatomical Basis for the cardiac interventional electrophysiologist. *Biome Rest Int*. 2015;547364:24.
6. Richardson R. The making of Mr. Gray's anatomy. Oxford New York: Oxford University Press; 2008.
7. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, et al. Morphology, distribution, and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anatomical Record*. 2000;259:353–82.
8. Calo L, Rebecchi M, Sciarra L, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:22–31.
9. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Role of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation. *JACC*. 2004;43:483–90.
10. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2753–9.
11. Olgin JE, Sih HJ, Hanish S, et al. Heterogenous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98:2608–14.
12. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994;15:9–16.
13. Coumel P. Autonomic influences in atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;58:999–1007.
14. Salo MA, Huikuri HV, Seppänen T. Ectopic beats in heart rate variability analysis: effects of editing on time and frequency domain measures. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001;6:5–17.
15. Katritsis DG. Autonomic Denervation for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2011;11:161–6.
16. Lemery R, Birnie D, Tang AS, et al. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3:387–96.

17. Mehall JR, Kohut RM Jr, Schneeberger EW, et al. Intraoperative epicardial electrophysiologic mapping and isolation of autonomic ganglionic plexi. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:538–41.
18. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6:1257–64.
19. Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, et al. Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: a 3-year follow-up study. *Europace.* 2011;13:362–70.
20. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:1186–9.
21. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1289–95.
22. Calò L, Rebecchi M, Sciarra L, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:22–31.
23. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:61–8.
24. Scanavacca M, Pisani C, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2006;114:876–85.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Utilidad del monitor externo de eventos en el tratamiento del paciente con fibrilación auricular**The usefulness of an extreme event monitor in the atrial fibrillation patient**Guillermo Mora-Pabón ^{a,b,c,d}^a Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia^b Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia^c Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia^d Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

Recibido el 13 de octubre de 2016; aceptado el 22 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2016

Introducción

El diagnóstico de fibrilación auricular se fundamenta en hallazgos electrocardiográficos de ausencia de onda P e irregularidad de los RR (irregularmente irregular). Inicialmente, la única herramienta diagnóstica era el electrocardiograma (ECG), que tiene un alto rendimiento en fibrilación auricular permanente, pero es bajo en la fibrilación auricular paroxística. Aunque la monitorización electrocardiográfica continua (Holter) ofrece mayor posibilidad de diagnóstico, existe un gran número de pacientes que tienen eventos con periodicidad mayor a 24 o 72 horas y constituyen un reto para lograr demostrar la presencia de fibrilación auricular, dadas las grandes consecuencias terapéuticas y pronósticas de esta enfermedad.

En este contexto, se desarrollaron los monitores externos de eventos, los cuales están conectados al paciente a través de electrodos y cuentan con batería de autonomía de cuatro semanas de duración. Pueden grabar eventos activados por el paciente (sintomáticos) y algunos hacen registros automáticos de bradicardia, taquicardia e irregularidad del RR (fibrilación auricular) sin necesidad de activación por el paciente (eventos asintomáticos)¹. Su desventaja radica en

que detectan el inicio de la fibrilación auricular pero no el final del evento, así que no aportan información acerca de la carga arrítmica.

Existen también sistemas de telemetría ambulatoria y monitorización tipo parches, los cuales envían la información de los trazos almacenados a una central que categoriza los datos y remite la información filtrada para análisis del médico. A diferencia del monitor externo, estos dispositivos pueden almacenar registros hasta el final del evento, con lo que dan información de la carga anatómica².

Diagnóstico de fibrilación auricular

En el paciente con síntomas sugestivos de arritmias, la fibrilación auricular debe ser un diagnóstico a descartar. En las personas con palpitaciones, las guías del Colegio Colombiano de Electrofisiología y la Sociedad Colombiana de Cardiología consideran indicación clase I la utilización del monitor externo de eventos en aquellos sin factores de alto riesgo, con una interurrencia de eventos menor a cuatro semanas¹.

Sin embargo, el diagnóstico de fibrilación auricular en poblaciones con palpitaciones y bajo riesgo vascular, no es alto. Un estudio en población local, llevada a monitorización externa de eventos, evaluó 203 pacientes con edad promedio de 49 años (19,7% eran mayores de 65 años). La indicación del estudio fue palpitaciones en 161 pacientes

Correo electrónico: gморap@unal.edu.co<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.11.005>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(79,3%) y de ellos solo en 3 (1,4%) se documentó fibrilación auricular³. Por otra parte, es importante resaltar que la sintomatología asociada a fibrilación auricular es muy variada e incluye debilidad, fatiga, disnea, poliuria y síncope, en menor frecuencia, de ahí que sea cardinal tener un alto grado de sospecha para buscar esta arritmia en pacientes con dichas características.

Una manifestación inicial de la fibrilación auricular es el desarrollo de eventos embólicos, comúnmente al sistema nervioso central; en ellos es importante el diagnóstico de la arritmia dada la necesidad de anticoagulación para prevenir nuevos episodios.

El riesgo de eventos cerebro-vasculares aumenta cinco veces en presencia de fibrilación auricular y se ha calculado que un 15% de eventos cerebro-vasculares se atribuye a esta arritmia⁴, los cuales son más fatales o discapacitantes que los no relacionados con ella. Se estima que 50 a 60% de estos son de origen arterioesclerótico y una minoría se relaciona con causas raras como vasculitis o estados hipercoagulables⁵. Después de la evaluación inicial cerca del 25% de infartos isquémicos semejantes a un evento embólico no tienen documentado el origen de éste. Estos eventos se clasifican como eventos cerebro-vasculares criptogénicos, o más recientemente como eventos cerebro-vasculares embólicos de origen no determinado⁷. Muchos de estos pacientes pueden tener fibrilación auricular no documentada^{8,9}.

El diagnóstico de fibrilación auricular se ha basado tradicionalmente en la toma de ECG, monitorización electrocardiográfica continua intrahospitalaria y Holter en la hospitalización índice. Aunque hay varios estudios pequeños acerca de la utilidad del monitor externo de eventos en el diagnóstico de eventos cerebro-vasculares criptogénicos, recientemente fue publicado el EMBRACE⁸, en el que se incluyeron 572 pacientes mayores de 55 años sin antecedente de fibrilación auricular con eventos cerebro-vasculares en los anteriores seis meses, sin una causa determinada luego de imágenes neurovasculares, ecocardiograma, ECG y Holter. Se asignaron en forma aleatoria a monitor externo de eventos, con detección automática de fibrilación auricular, por 30 días o un nuevo Holter. Se consideró un hallazgo positivo la detección de fibrilación auricular de duración mayor a 30 segundos. Estos eventos se detectaron en 16,1% en el grupo del monitor vs. 32% en el grupo control, con un número necesario a evaluar de 8. Esta población era mayor (edad promedio $72,5 \pm 8$ años); más de una tercera parte correspondía a mayores de 75 años, de modo que no es claro si estos hallazgos se pueden extrapolar a poblaciones más jóvenes. Un pequeño estudio encontró que la positividad en pacientes menores a 60 años era solo del 2,7%¹⁰.

De otro lado, el uso de telemetría ambulatoria y monitores tipo parche, ha tenido un desarrollo importante en los últimos años. Una serie inicial de 56 pacientes con eventos cerebro-vasculares criptogénicos fueron evaluados con telemetría ambulatoria por 21 días encontrando fibrilación auricular en 23% de los casos; sin embargo 85% tenían duración menor a 30 segundos⁶. Otro estudio que evaluó la duración de la telemetría ambulatoria para el diagnóstico de fibrilación auricular, encontró que el mejor tiempo de monitorización es de 21 días, obteniéndose 17,3% de diagnóstico en la población estudiada con eventos cerebro-vasculares o ataque isquémico transitorio criptogénico¹¹.

Con este método diagnóstico otros autores hallaron una prevalencia de 14% (IC 95% 9-18%) en 227 pacientes con eventos embólicos criptogénicos; además encontraron como predictores de riesgo de fibrilación auricular: edad mayor a 60 años o infarto cerebral cortical o cerebelar previo¹². No obstante, un estudio reciente llamó la atención sobre la evaluación adecuada de estos pacientes; en 85 de ellos se utilizó comúnmente ecocardiograma transtorácico (89,4%), transesofágico (68,2%) y RNM completa (38,8%) para aclarar la causa del evento cerebro-vascular. Con esta evaluación más completa solo hubo 4% de positividad para fibrilación auricular en la telemetría ambulatoria por 30 días¹³.

Una revisión sistemática y metaanálisis¹⁴ recientemente publicado, evaluó la monitorización electrocardiográfica en pacientes con eventos cerebro-vasculares o ataque isquémico transitorio reciente. Dividieron la monitorización en cuatro fases: en la fase 1 (en sala de urgencias) se utilizó el ECG de ingreso, en la fase 2 (intrahospitalario) se emplearon ECG seriados, monitorización continua electrocardiográfica, telemetría y Holter, en la fase 3 (ambulatorio temprano) se empleó el Holter, y en la fase 4 (ambulatorio tardío) se manejó telemetría ambulatoria, monitor externo de asa y monitor implantable. Los autores analizaron 50 estudios con 11.658 pacientes que satisfacían sus criterios de inclusión. En la fase 1, el ECG diagnosticó fibrilación auricular en 7,7% de pacientes (IC 95% 5-10,8). En la fase 2 (intrahospitalario) se diagnosticó fibrilación auricular con ECG seriados en 5,6% de pacientes (IC 95% 3,6-7,9), con monitorización continua en 7% (3,9-10,8), telemetría en 4,1% (0,9-9,2) y Holter en 4,5% (2,7-6,7). No se encontraron diferencias entre estos métodos ($p=0,46$). El rendimiento diagnóstico combinado fue del 5,1% (3,8-6,5). En la fase 3 (ambulatorio temprano) se incluía solo Holter de 1 a 7 días y la producción diagnóstica fue del 10,7% (IC 95% 5,6-17,2). En la fase 4 (ambulatoria tardía) no hubo diferencias entre la producción diagnóstica de la telemetría ambulatoria (15,3% IC95% 5,3-29,3), el monitor externo de eventos (16,2% IC95% 9,3-24,6) y el monitor implantable (16,9% IC95% 10,3-24,9). La proporción combinada de diagnóstico en fase 4 fue del 16,9% (IC95% 13-21,2). El uso de las cuatro fases lleva a un diagnóstico de fibrilación auricular posteventos cerebro-vasculares o ataque isquémico transitorio del 23,7% (IC95% 17,2-31). Si el trabajo diagnóstico terminara en la fase 2 o 3, solo se haría diagnóstico en el 50,2 o el 81,9% de pacientes con fibrilación auricular, respectivamente. Al igual que muchos metaanálisis, existen limitaciones; por ejemplo algunos estudios no incluían el ataque isquémico transitorio, en otros sólo se incluía fibrilación auricular de más de 30 segundos de duración, los pacientes que llegaban a la fase 4 tenían procedimientos negativos previamente y se seguían considerando de alto riesgo, y finalmente la estratificación en cuatro fases fue subjetiva de los autores.

Evaluación del tratamiento

El monitor externo de eventos posterior a la ablación por fibrilación auricular, se ha utilizado en la evaluación de tipos de fibrilación auricular en el período de *blanking*, así como para determinar la causa de síntomas y detectar eventos asintomáticos de fibrilación auricular¹⁵. Un estudio que incluyó 72 pacientes postablación, utilizó un

monitor con autodetección de fibrilación auricular por tres meses, mediante seguimiento del procedimiento. Aunque 65% tuvieron al menos un evento de fibrilación auricular, la ausencia de eventos en las primeras dos semanas tenía sensibilidad del 90% para ausencia de fibrilación auricular en seis meses¹⁶.

La ablación de fibrilación auricular con aislamiento de venas pulmonares disminuye a la mitad los eventos sintomáticos de recurrencia; no hay un sistema ideal pero parece claro que a mayor tiempo de monitorización, mayor probabilidad de diagnóstico. Un estudio japonés de 342 pacientes postablación, la mayoría paroxística (60%), encontró recurrencias en 83 casos, de los cuales 60 (72,3%) eran asintomáticos. El uso del Holter reveló solo 24% de las recaídas detectadas por el monitor externo¹⁷.

La habilidad diagnóstica de recurrencia de fibrilación auricular postablación de la telemetría ambulatoria se evaluó en un estudio de 300 pacientes, en quienes se ubicó el dispositivo durante 30 días y detectó recurrencias en 169 casos (53%) demostrando así su utilidad. Esta reaparición de eventos temprana se asoció inversamente con la probabilidad de estar libre de arritmias a un año (38,1% vs. 79,5% $p < 0,001$); de igual modo, la presencia de múltiples eventos predice de manera más contundente la falla del procedimiento a largo término (OR 4,5 IC95% 2,3-8,8)¹⁸. Sin embargo, hay menos estudios con esta tecnología.

Finalmente, es importante reseñar que en la actualidad en el país no hay monitores externos de eventos con capacidad de autodetección de fibrilación auricular y que existe un dispositivo de parche de telemetría ambulatoria de Medtronic (Sistema SEEQ de telemetría móvil cardíaca).

Una limitante por definir es la relación costo-beneficio de estos dispositivos, no solo en cuanto al diagnóstico sino a la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Recomendaciones

Clase I

- El monitor externo de eventos está indicado en el paciente con síntomas sugestivos de fibrilación auricular cuando la periodicidad de ellos sea al menos una vez al mes (nivel de evidencia C).
- El monitor externo de eventos con autodetección de fibrilación auricular o la telemetría ambulatoria, están indicados en el estudio de los pacientes con eventos cerebro-vasculares o ataque isquémico transitorio criptogénico (que incluye estudio inicial con neuroimágenes, ecocardiograma transtorácico y transesofágico y estudios vasculares de cuello e intracraneales negativos), cuando los estudios intrahospitalarios (ECG, monitorización, telemetría o Holter) han sido negativos (nivel de evidencia B).

Clase II a

- El monitor externo de eventos que autodetecta fibrilación auricular puede ser útil para descubrir recaídas en pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular (nivel de evidencia C).

Clase II b

- La telemetría ambulatoria posiblemente es útil para la detección de recaídas en pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular (nivel de evidencia C).

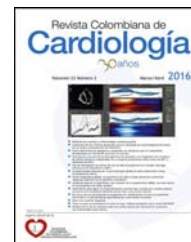
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mora G, Uribe W, Orjuela A, et al. Guías colombianas de electrofisiología no invasiva. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21 Supl 1: 1-127.
2. Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:241-7.
3. Carvajal J, Clavijo C, Bautista L, Mora G. Características clínicas de pacientes llevados a monitoria externa de eventos. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21:278-83.
4. Jauch F, Saber JL, Adams J, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44: 870-947.
5. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
6. Tayel AH, Tian KM, Kelly M, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1697-701.
7. Hart RG, Diener HC, Coutts JB, et al., Cryptogenic Stroke ESUS International working group. Embolic strokes of undetermined source: the access for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-38.
8. Gladstone D, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Eng J Med*. 2014;370:2467-77.
9. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2014;370: 2478-86.
10. Yayeid K, Irls D, Akret C, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by prolonged electrocardiographic recording after ischaemic stroke in patients aged <60 years: a study with 21-day recording using the Spider Flash monitor. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:189-96.
11. Miller DJ, Khan MA, Schultz UR, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci*. 2013;324:57-61.
12. Favilla CG, Ingala E, Jara J. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2015;46:120-5.
13. Kalani R, Bernestein R, Passman R, et al. Low yield of mobile cardiac outpatient telemetry after cryptogenic stroke in patients with extensive cardiac imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2069-73.
14. Sposato L, Cipriano L, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;4:377-87.
15. Mittal S, Movsowitz C, Steinberg J. Ambulatory external electrocardiographic monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58: 1741-9.
16. Joshi S, Choi AD, Kameth GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early pulmonary vein

- isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recording. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:1089–94.
17. Takagi T, Miyazaki S, Kusa S, et al. Role of extended external auto-triggered loop recorder monitoring for atrial fibrillation. *Circ J.* 2014;78:2637–42.
 18. Liang JJ, Elafros MA, Chik WW, et al. Early recurrence of atrial arrhythmias following pulmonary vein atrial isolation. Timing and frequency of early recurrences predicts long-term ablation success. *Heart Rhythm.* 2015;12:2461–8.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

**Evaluación de la fibrilación auricular
mediante electrocardiograma y Holter****Assessment of atrial fibrillation by means of electrocardiogram and Holter**Guillermo Mora-Pabón ^{a,b,c,d}^a Departamento de Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia^b Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia^c Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia^d Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2016

Como se describe en otros capítulos, la fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica y se le atribuye una carga de morbilidad considerable. Es claro que la evaluación electrocardiográfica a través de electrocardiograma (ECG), Holter, monitor externo o implantable de eventos puede suministrar información significativa en cuanto a diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento de la fibrilación auricular. En este capítulo se evalúa la evidencia actual del uso del ECG y del Holter en el análisis de esta arritmia tan común.

Electrocardiograma**Diagnóstico**

El diagnóstico de fibrilación auricular reposa en la demostración electrocardiográfica de ausencia de ondas P (comúnmente con presencia de ondas f) e intervalos RR irregulares (irregularmente irregulares). Las ondas f se caracterizan por ser oscilaciones irregulares en configuración, amplitud, frecuencia y reproducibilidad de sus ciclos secuenciales; al igual que las ondas P, las ondas f son mejor

evaluadas en las derivaciones DII y V1, con frecuencias de 320 a 520 latidos por minuto entre ellas. La visibilidad de las ondas f varía inversamente con la frecuencia ventricular. Los intervalos RR son irregulares, haciéndose más regulares en la medida que aumenta la respuesta ventricular¹. El diagnóstico puede pasarse por alto en presencia de ritmo continuo de marcapaso ventricular².

Parece que el comportamiento de la arritmia puede relacionarse con la longitud de ciclo de las ondas f, de forma tal que la fibrilación auricular sostenida tiene menor longitud de ciclo promedio que la no sostenida³. La forma de las ondas f en una fibrilación auricular gruesa (ondas f > 1 mm en V1) tiene un comportamiento semejante a la torsión de puntas ventricular, con etapas con las puntas arriba y nadir redondeados, seguidas por etapas en las que la polaridad se invierte, a menudo con ondas f de muy bajo voltaje entre dichas etapas¹.

Los frecuentes ciclos largo-corto de los QRS favorecen la conducción aberrante (fenómeno de Ashman), que comúnmente se produce con bloqueo de rama derecha, pero que puede suceder con morfología de cualquier trastorno de la conducción intraventricular⁴.

Es evidente que el electrocardiograma es útil para el diagnóstico de fibrilación auricular y se debe tomar en el momento que el paciente presente los síntomas (disnea, palpitaciones, síncope, mareo o dolor torácico) o

Correo electrónico: gморap@unal.edu.co<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.006>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

signos que sugieran el diagnóstico. Sin embargo, aún en el paciente asintomático el electrocardiograma puede mostrar anomalías como alteraciones de la onda P, hipertrofia ventricular, infartos, bloqueos de rama, etc., que sugieren anomalías estructurales que pueden favorecer la aparición de fibrilación auricular. El registro electrocardiográfico establece fácilmente el diagnóstico en fibrilación auricular permanente o persistente pero no será tan sencillo en el caso de fibrilación auricular paroxística.

Pronóstico

Tal vez, la complicación más temida de la fibrilación auricular es la muerte por fibrilación ventricular y está en relación con la presencia del síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) con una vía anómala con período refractario corto que permite la conducción al ventrículo con frecuencias altas. En pacientes con WPW una tercera parte desarrolla fibrilación auricular. Se ha propuesto que la mayor prevalencia de esta arritmia se relaciona con taquicardias rápidas de movimiento circular que causan acortamiento del período refractario auricular y mayor vulnerabilidad para el desarrollo de fibrilación auricular⁵. La presencia de esta arritmia con persistencia de la preexcitación con intervalos RR menores a 250 ms es un marcador específico de riesgo de fibrilación ventricular en este grupo de pacientes⁶. El grado de preexcitación en ritmo sinusal no es un buen predictor de riesgo de muerte súbita.

En los pacientes en ritmo sinusal se ha intentado establecer si algunos rasgos electrocardiográficos pueden predecir el desarrollo de fibrilación auricular y este sentido, una primera aproximación es la duración de la onda P. Se considera que una prolongación anormal en la duración es la representación de defectos de conducción intraatrial y esta conducción lenta es un requisito para el desarrollo de arritmias asociadas a reentrada como la fibrilación auricular⁷. Una duración de la onda P mayor a 110 ms se relacionó con sensibilidad del 83%, especificidad del 43%, valor predictivo positivo y negativo del 38 y 86%, respectivamente, para el desarrollo de fibrilación auricular. De forma interesante se ha encontrado una curva en U en la relación de duración de la onda P y el desarrollo posterior de fibrilación auricular de manera tal que ondas P menores en duración a 89 ms incrementaban el riesgo (HR 1,6 IC 95% 1,41-1,81)⁸. La mayor limitante de esta medida es establecer con claridad el inicio y final de la onda P.

También se ha evaluado el riesgo de desarrollar fibrilación auricular a partir de la fuerza terminal negativa de la P en V1 (FTNPV1) que refleja la activación de la aurícula izquierda. Se mide al multiplicar la duración (en segundos) por la amplitud (en milímetros) de este componente negativo de la P en V1, siendo anormal un valor $\leq 0,04$ s. El estudio ARIC encontró con este límite mayor riesgo de desarrollo de fibrilación auricular (HR 1,23 IC 95% 1,2-1,65)⁹, aunque no todos los estudios han confirmado este hallazgo. La evaluación de la amplitud de este componente negativo parece conducir a mejor predicción de la fibrilación auricular utilizando como corte ≤ 100 microV (HR 5,02 95% IC 3,23-7,80)¹⁰.

Algunos estudios han evaluado otros parámetros electrocardiográficos para definir el riesgo de fibrilación auricular

y han arrojado resultados poco alentadores que incluyen medición del PR, bloqueo interauricular, área de la onda P, eje de la P y repolarización auricular¹¹. Por otra parte, se ha encontrado relación persistente entre duración del QTc > 419 ms e hipertrofia ventricular izquierda (por criterios de Sokolow o Perugia) y desarrollo de fibrilación auricular¹¹.

Así mismo, se ha intentado darle utilidad al ECG en la predicción de la actividad mecánica de las aurículas. Un estudio clasificó la fibrilación auricular como gruesa cuando las ondas f eran > 1 mV y fina si eran < 1 mV. En un grupo de 36 pacientes se realizó ecocardiograma transesofágico correlacionándose con la velocidad de flujo en la auriculilla izquierda y el diámetro auricular izquierdo¹². Se encontró que, en general, las derivaciones usadas en el electrocardiograma de superficie no predicen la contractilidad en la auriculilla izquierda. Otro estudio no encontró relación entre fibrilación auricular gruesa y aumento en la velocidad del flujo en la auriculilla izquierda o en las venas pulmonares¹³. Con estos resultados, por ahora no hay suficientes elementos para poder usar la amplitud de las ondas f como un elemento para predecir un flujo adecuado en la auriculilla o en las venas pulmonares. Sin embargo, un pequeño estudio japonés comparó fibrilación auricular fina contra fibrilación auricular gruesa y encontró en un seguimiento a 42 meses, mayores eventos embólicos en la fibrilación auricular fina (86 vs. 19%)¹⁴.

Un grupo de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular son aquellos pacientes que desarrollan hipertiroidismo. En un estudio se encontró que a mayor duración de la onda P y mayor dispersión de la onda P (diferencia entre la onda P de mayor duración y la onda P de menor duración) existía mayor riesgo de fibrilación auricular. Un punto de corte de 37,5 ms, para la dispersión de la onda P, tenía sensibilidad del 90%, especificidad del 85% y exactitud del 77% para fibrilación auricular¹⁵. Otro grupo que puede desarrollar esta arritmia está formado por pacientes con taquicardia por reentrada nodal, donde se ha descrito entre el 18 y 30%; en ellos la dispersión de la onda P mayor a 35,5 ms predecía recurrencia de fibrilación auricular¹⁶.

En resumen, aunque existen algunos predictores electrocardiográficos (duración de P, dispersión de la P, fuerzas terminales de la P en V1, QTc, hipertrofia del ventrículo izquierdo, etc.) que se han relacionado con desarrollo de fibrilación auricular, estos tienen limitaciones al momento de la medición y no hay parámetros que puedan predecir un buen flujo en la auriculilla y menor riesgo embólico. Finalmente, la mejor utilidad pronóstica se relaciona con fibrilación auricular asociada a WPW y riesgo de muerte súbita.

Utilidad en la evaluación del tratamiento

En algunos pacientes con fibrilación auricular el manejo está dirigido a conseguir ritmo sinusal. Se han encontrado parámetros electrocardiográficos que pueden predecir recaída de la arritmia. Una estrategia es evaluar la dispersión de la onda P; a mayor dispersión (con puntos de corte desde 25 ms hasta 80 ms) mayor probabilidad de recaída, sobre todo a corto término (< 1 mes)¹⁷. De igual manera, se han evaluado características de la onda P que puedan predecir recurrencia poscardioversión. Un estudio que tomó un

electrocardiograma un minuto después de la cardioversión eléctrica, encontró que una onda P pequeña ($< 0,12$ mV en DII o $< 0,04$ mV en V1) o de mayor duración (> 120 ms en DII o > 83 ms en V1) se asociaba con recaída¹⁸. Sin embargo, el estudio AFFIRM, al evaluar predictores de recurrencia, determinó en el análisis univariado que una onda P mayor a 135 ms podría asociarse a recaída, pero este dato no era útil cuando el análisis era multivariado¹⁹. Finalmente, para predecir el desarrollo de fibrilación auricular se ha intentado combinar parámetros electro- y ecocardiográficos. Un estudio evaluó la duración entre el inicio de la onda P y el del flujo en la aurícula izquierda después de cardioversión y halló que a mayor duración mayor posibilidad de recurrencia, posiblemente en relación con bloqueo intraauricular²⁰.

Otros investigadores se han enfocado en las características de las ondas f para predecir respuesta a algún tratamiento. Por ejemplo, una frecuencia basal de ondas f menor a 360 lpm es altamente sensible y específica para cardioversión con antiarrítmicos²¹. Por otra parte, algunos pacientes que reciben antiarrítmicos de clase I para cardioversión de fibrilación auricular o mantenimiento del ritmo sinusal, pueden desarrollar *flutter* auricular como efecto proarrítmico. En estos pacientes el ECG basal muestra ondas f mayores a 1 mV, así como una longitud de ciclo mayor²², que se relaciona con una actividad eléctrica relativamente organizada en la pared libre de aurícula derecha en el estudio electrofisiológico.

En conclusión, aunque existen algunos datos electrocardiográficos que pueden ser valiosos a la hora de definir la respuesta a cardioversión o tratamiento antiarrítmico, es claro que se necesitan más estudios para que, en definitiva, se recomienden como útiles en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular.

Por último, es importante mencionar que existen otras alternativas diagnósticas que parten del electrocardiograma pero que ameritan un tratamiento especial del registro obtenido y no fueron analizadas en este capítulo. Se incluyen la duración de la onda P por medio de electrocardiograma de alta resolución, la varianza de la onda P, los potenciales tardíos auriculares y el análisis electrocardiográfico en el dominio de la frecuencia.

Holter

La monitorización electrocardiográfica continua de 24-48 horas (Holter), es una herramienta que se usa comúnmente para evaluar diferentes tipos de arritmias incluyendo fibrilación auricular, y que tiene aplicaciones en el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Diagnóstico

En el paciente con fibrilación auricular permanente o persistente, el Holter no es útil en el diagnóstico ya que a este se llega fácilmente con el electrocardiograma. De otra parte, tiene mayor beneficio en el diagnóstico de fibrilación auricular paroxística, aunque su certeza diagnóstica se relaciona con poder documentar durante el registro uno o más eventos de esta arritmia. Esto es muy probable en los pacientes con paroxismos que ocurran casi a diario, pero menos útil en aquellos con eventos poco frecuentes; adicionalmente,

la decisión de realizar el Holter para este diagnóstico debe ir en relación directa con la posibilidad de que durante el registro se presente un paroxismo.

La fibrilación auricular es una arritmia con complicaciones tromboembólicas importantes tanto en frecuencia como en severidad, sobre todo cerebrales. Por ello, cuando un paciente ingresa con un evento cerebrovascular isquémico o un accidente isquémico transitorio, existe probabilidad de un origen embólico y en estos casos si bien el diagnóstico de fibrilación auricular permanente es sencillo, el de fibrilación auricular paroxística puede ser un reto. Un estudio evaluó 425 pacientes con eventos cerebrovasculares a quienes se les realizó en forma rutinaria un Holter de 24 horas²³; solo en 9 pacientes (2,1%) encontraron eventos de fibrilación auricular y en 5 de ellos este hallazgo modificó el tratamiento. Otro estudio decidió, en 149 pacientes con eventos cerebrovasculares, comparar la utilidad diagnóstica de ECG diarios o según signos o síntomas, Holter de 24 horas y monitorización de siete días con un diagnóstico de registro de asa²⁴. Se detectaron 22 pacientes con fibrilación auricular (14,7%), el ECG detectó 4 pacientes y los ECG en la hospitalización detectaron 6 más. El Holter encontró 7 casos y el registro de 7 días 5 nuevos casos más. Un estudio reciente evaluó en 52 pacientes con evento cerebrovascular o accidente isquémico transitorio la frecuencia de fibrilación auricular en un Holter tomado durante su hospitalización. En 3 casos (5,8%) se encontró fibrilación auricular paroxística, con lo cual se debieron realizar 17 procedimientos para detectar un evento²⁵. Un estudio más extenso, con 1.135 pacientes con evento cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, evaluó la utilidad de extender la duración del Holter a 72 horas. La presencia de fibrilación auricular fue detectada en 49 pacientes (4,3%). La monitorización de las primeras 24 horas detectó 29 casos y la extensión a 72 horas demostró 20 casos más. Sin embargo, el número necesario de procedimientos para demostrar un caso fue de 55²⁶. Cuando la extensión de la monitorización Holter se hace a 7 días, la producción diagnóstica aumenta. En una población de 208 pacientes con evento cerebrovascular o accidente isquémico transitorio el Holter de 7 días detectó en 12,5% de los pacientes comparado con solo 4,8% en los registros de 24 horas y 6,4% para el de 48 horas²⁷. En resumen, la utilidad del Holter rutinario para diagnóstico de fibrilación auricular paroxística, como causa de embolia en evento cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, no es muy vasta y solo registros de mayor duración pueden aumentar el número de nuevos diagnósticos de esta arritmia. El uso de monitores de eventos implantables o externos ha demostrado ser más exitoso para el diagnóstico de fibrilación auricular en este grupo de pacientes; no obstante, su utilidad está demostrada en evento cerebrovascular o accidente isquémico transitorio criptogénico^{28,29}. La definición incluye no haber encontrado una causa con la evaluación de vasos del cuello, ECG, Holter de 24 horas, ecocardiograma transesofágico y evaluación de estados protrombóticos en menores de 55 años, de ahí la necesidad de hacer un Holter antes de llevar al paciente a monitorización extendida.

Así que, en general, la utilidad del Holter en el diagnóstico de fibrilación auricular paroxística dependerá de la frecuencia de los síntomas para que durante el registro de 24-48 horas se puedan detectar fácilmente. Solo con base en

la probabilidad de detectar un paroxismo se debe tomar la decisión de solicitar el Holter. En quien se sospeche evento cerebro-vascular o accidente isquémico transitorio criptogénico se requiere el Holter.

Pronóstico

Se ha intentado evaluar si ciertas características determinadas en el Holter pueden ayudar a predecir el pronóstico de los pacientes con fibrilación auricular. Un hallazgo encontrado en los pacientes con fibrilación auricular paroxística es que en la medida que disminuye la frecuencia de las ondas «f» los pacientes terminarán su episodio con muy buena exactitud³⁰ por lo que este seguimiento en el Holter puede mostrar este comportamiento; sin embargo, la utilidad clínica de este dato parece menor. Otro hallazgo, no infrecuente en el registro de Holter en pacientes con fibrilación auricular permanente, es la presencia de pausas y en muchos casos se indica marcapasos por estos eventos. Un estudio de pacientes sin síntomas de bradiarritmias y con pausas (entre 3 y 5 segundos) encontró que en pacientes con esta arritmia a quienes no se les implantaba marcapasos, se reportaba mayor mortalidad que en quienes sí se hacía, de modo que la detección de pausas hasta de 5 segundos en pacientes asintomáticos no cambia el pronóstico ni precisa tratamiento³¹.

Un grupo importante de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular son aquellos individuos sometidos a cirugía cardiovascular. En un estudio de 105 pacientes que iban a ser llevados a este tipo de cirugía se tomaron registros de Holter preoperatorio (1-3 días antes), y se determinó que aquellos con extrasístoles auriculares mayores a 30 por hora, dupletas o taquiarritmia supraventricular tienen 8 veces más riesgo que aquellos con menos de 30 extrasístoles por hora³².

En resumen, algunos datos obtenidos a través del Holter pueden ayudar a establecer el riesgo de aparición de fibrilación auricular en la población sometida a cirugía cardiovascular y otros pueden predecir cambio a ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular paroxística. Sin embargo, no es clara la utilidad clínica en lo concerniente a cambios en el tratamiento y por ello no se recomienda su uso rutinario para este fin.

Un aspecto importante del pronóstico es la contribución de las extrasístoles auriculares como factor desencadenante en la génesis de la fibrilación auricular con resultados diversos. Un estudio en pacientes en posoperatorio de revascularización coronaria encontró que el registro de Holter mostraba extrasístoles supraventriculares en 80,5% de los eventos de fibrilación auricular³³, mientras otro estudio en pacientes con fibrilación auricular paroxística documentó aumento en el número de extrasístoles auriculares en los 30 minutos previos al desarrollo del evento³⁴. Igualmente, un estudio adicional demostró aumento de extrasístoles auriculares en pacientes con fibrilación auricular paroxística, originándose la mayoría de veces (74,3%) en la aurícula izquierda de acuerdo con la polaridad de la onda P³⁵; además, la mitad de los eventos estaban relacionados con bradiarritmia o pausa posextrasistólica. Otros investigadores, no obstante, no han encontrado resultados similares ni relación de inducción de fibrilación auricular e intervalos de acople de las extrasístoles³⁶.

El Holter también ha sido evaluado, en el inicio de la fibrilación auricular, en cuanto a la contribución del sistema nervioso autónomo, nuevamente con resultados contradictorios. Jideus³³ encontró, en pacientes en posoperatorio de revascularización coronaria, que no había cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los 30 minutos previos al inicio de la arritmia. Por el contrario, Dimmer³⁴ evidenció un aumento de la frecuencia cardíaca previo al inicio del evento en 37% de los pacientes y disminución en un 27%, en tanto que Vincenti³⁵ encontró una variación en el transcurso del día de la aparición de eventos de fibrilación auricular, siendo más común entre 12 m y 2 pm, 6 pm y 2 am y 4 am y 6 am, además de un aumento en el tono vagal determinado por la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los 5 minutos que antecedían los eventos.

Una herramienta diagnóstica usada en el Holter es la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que evalúa la influencia sobre el ritmo sinusal del sistema nervioso autónomo. Aunque existen algunos estudios de inicios de la década de los 90, en los cuales se relacionaban los cambios del intervalo de respuesta ventricular con el pronóstico en subgrupos de pacientes con fibrilación auricular, posteriormente no hay mayor información. Recientemente se publicó un estudio con 31 pacientes a quienes se les analizaba la SDNN (desviación estándar de todos los intervalos RR), correlacionándola con la capacidad de ejercicio medida en una banda ergométrica. Todos los pacientes tenían buena función ventricular. En general, aquellos con SDNN mayores a 150 mseg (en promedio 184 mseg) tenían buena capacidad de ejercicio. En el análisis multivariado este predictor era el único independiente en predecir buena clase funcional, aún teniendo en cuenta la frecuencia cardíaca de reposo y la máxima, la edad o la fracción de eyección³⁷. Pese a ello, faltan más estudios con mayor número de individuos y en condiciones diferentes (por ejemplo compromiso en la función ventricular) para poder recomendar el uso de la variabilidad del intervalo ventricular como pronóstico en pacientes con fibrilación auricular.

En algunos pacientes con esta arritmia se usan antiarrítmicos IC para ser llevados y/o mantenidos en ritmo sinusal. En estos pacientes el antiarrítmico prolonga la longitud de ciclo de las ondas f ampliando el *gap* excitable, «organizando» la despolarización auricular y en ocasiones llevando a la producción de *flutter* auricular (hasta en un 20% de pacientes)³⁸. En estos casos el Holter puede mostrar el efecto proarrítmico siempre y cuando el evento coincida con el registro.

Finalmente, se ha evaluado si en pacientes con fibrilación auricular permanente existen algunos indicadores que pudieran predecir resultados clínicos futuros. Sorprendentemente la frecuencia cardíaca baja (< 100.000 latidos/24 horas) y no la alta, se asoció con eventos cardíacos (HR 2,45 IC 95% 1,09-5,49, $p=0,003$) y desarrollo de enfermedad cardíaca estructural (HR 9,81 IC 95% 3,34-28,83, $p=0,0001$). Es importante resaltar que este estudio fue hecho en población japonesa y por tanto la generalización a otros grupos poblacionales debe ser demostrada³⁹.

En general, es posible concluir que la utilidad pronóstica del Holter en pacientes con fibrilación auricular en cuanto a opciones de recaída, contribución de las extrasístoles auriculares y del sistema nervioso autónomo, es controvertida. Algo semejante puede decirse respecto a la

variabilidad del intervalo ventricular. Finalmente, el Holter puede mostrar eventos proarrítmicos de antiarrítmicos IC.

Respuesta al tratamiento

En los pacientes con fibrilación auricular se pueden intentar dos estrategias de manejo, una dirigida al control de la frecuencia cardíaca y otra al control del ritmo, llevando a estos pacientes a ritmo sinusal. En las dos estrategias el Holter puede aportar datos que ayuden en el manejo.

Si se decide la estrategia de control de la frecuencia cardíaca las guías americanas y europeas recomiendan lograr una frecuencia cardíaca en reposo entre 60 y 90 latidos por minuto y en ejercicio entre 100 y 115 latidos por minuto⁴⁰. Sin embargo, el estudio RACE II encontró que una estrategia de control de frecuencia con objetivo de frecuencia cardíaca en reposo menor a 110 latidos por minuto se asemejaba a estrategias más estrictas⁴¹. Pero esta era una población que tenía adecuada función ventricular en la mayoría de casos y no es claro si se puede aplicar a otros pacientes con falla cardíaca.

En los pacientes llevados a la estrategia de control del ritmo existen dos formas de detectar recaídas, una por registros electrocardiográficos guiados por síntomas y/o signos y otra por monitorización electrocardiográfica rutinaria aún en asintomáticos. Uno de los campos más estudiados recientemente ha sido la utilidad de la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de la fibrilación auricular. En este campo el Holter tiene gran importancia en la detección de recurrencias asintomáticas. Un dato importante es que las recurrencias postablación en pacientes previamente muy sintomáticos (solo 5% asintomáticos), pueden tornarse más asintomáticas (37% posablación), con lo cual la guía de éxito en el tratamiento basado solo en síntomas es poco segura⁴². Se había demostrado dquee hasta el 50% de los eventos de fibrilación auricular pueden ser asintomáticos⁴³.

Un estudio encontró que la estrategia de Holter de 24 horas realizado al mes y 120 días, unido al electrocardiograma a la semana y en los días 14, 30 y 120 postablación, fue menos efectiva para detectar recurrencia, que la estrategia de monitorización transtelefónica por 30 segundos todos los días desde el día 30 hasta el día 90 posablación (13,9% de recaídas vs., 27,8% $p=0,001$)⁴⁴. Otro estudio demostró que en un seguimiento a seis meses, el éxito medido por recurrencias sintomáticas era del 70%, mientras que con el uso de Holter de siete días (postablación y a los 3 y 6 meses) el éxito disminuía al 50%⁴⁵.

Así que, si bien es evidente que el Holter de 24 horas puede detectar recaídas asintomáticas de fibrilación auricular tan comunes en postablación, se requieren registros más prolongados para definir con precisión la carga arrítmica luego de un procedimiento de ablación. En los estudios poco se evalúan los datos sobre utilidad del Holter en recaída postcardioversión eléctrica o química y se le da mayor valor a los síntomas. No obstante, en el tratamiento con drogas además de la eficacia, se pueden evaluar eventos tóxicos como prolongación del QT o el QRS y la disfunción sinusal o del nodo AV.

En resumen, el Holter tiene varias utilidades en la evaluación del paciente con fibrilación auricular (tabla 1). En esta revisión no se evaluaron algunos parámetros derivados

Tabla 1 Utilidad del Holter en la evaluación de pacientes con fibrilación auricular

1. Establecer el tipo de fibrilación auricular (paroxística o persistente/ permanente)
2. Evaluar mecanismos desencadenantes
Arritmias auriculares
Extrasístoles
Taquicardias supraventriculares
Inicio diurno
Fibrilación auricular vagal
Fibrilación auricular adrenérgica
3. Determinar el adecuado control de la frecuencia cardíaca
4. Evaluar el efecto del tratamiento
Flutter auricular por antiarrítmicos IC
Supresión de la arritmia
Prolongación del QT Prolongación del QRS
Función sinusal
Función del nodo AV

del Holter como por ejemplo dinámicas no lineales y características espectrales.

Recomendaciones

Recomendaciones para ECG

Clase I

- Realizar electrocardiograma en la evaluación inicial de todo paciente con fibrilación auricular ya sea para el diagnóstico o para establecer alteraciones que sugieran cardiopatía estructural (nivel de evidencia B).
- Realizar electrocardiograma ante la evidencia clínica de cambio de síntomas o signos (nivel de evidencia C).
- Realizar electrocardiograma para evaluar el riesgo de muerte súbita en pacientes con fibrilación auricular pre-excitada (nivel de evidencia B).

Clase III

- Uso rutinario del electrocardiograma (nivel de evidencia C).

Recomendaciones para Holter

Clase I

- Realizar Holter en todo paciente con sospecha de fibrilación auricular paroxística cuyos síntomas sean tan frecuentes como para poder ser registrados en el examen (nivel de evidencia B).
- Realizar Holter en pacientes con sospecha de evento cerebro-vascular o accidente isquémico transitorio criptogénico (nivel de evidencia B).
- Realizar Holter para la evaluación de recurrencias asintomáticas (nivel de evidencia C).

- Realizar Holter en el estudio de evento cerebro-vascular o accidente isquémico transitorio criptogénico (nivel de evidencia B).

Clase IIA

- Realizar Holter para evaluar el control de la frecuencia cardíaca (nivel de evidencia B).

Clase III

- Realizar Holter rutinario en pacientes con fibrilación auricular (nivel de evidencia C).

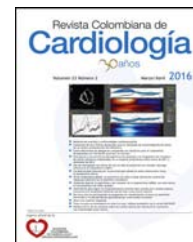
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Childers R. Electrophysiology of the electrocardiographic changes of atrial fibrillation. *J Electrocard.* 2006;5174–9.
- Patel A, Westveer D, Man K, et al. Treatment of underlying atrial fibrillation: paced rhythm obscures recognition. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:784–90.
- Asano Y, Saito J, Matsumoto K, et al. On the mechanism of termination and perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1992;69:1033–8.
- Sandler J, Marriott H. Differential morphology of anomalous ventricular complexes of RBBB type in lead V1 ventricular ectopy versus aberration. *Circulation.* 1965;31:551–2.
- Tieleman R, Van Gelder I, Crijns H, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation induced electrical remodelling of the atria? *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:167–76.
- Klein G, Bashore T, Sellers T. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation. *N Eng J Med.* 1979;301:1080–7.
- Buxton A, Josephson M. T role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias. *Chest.* 1981;80:68–73.
- Nielsen JB, Kuhl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG study. *Heart Rhythm.* 2015;12:1887–95.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, et al. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2009;40:1204–11.
- Tereshchenko LG, Henrikson CA, Sotoodehnia N, et al. Electrocardiographic deep terminal negativity of the P wave in V(1) and risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001387.
- German D, Kabir M, Dewland T, et al. Atrial fibrillation predictors: importance of the electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21:20–9.
- Bollman A, Binias K, Sonne K, et al. Electrocardiographic characteristics in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and their relation to echocardiographic parameters. *PACE.* 2001;24:1507–13.
- Bollman A, Binias K, Grothues F, et al. Left atrial appendage flow in nonrheumatic atrial fibrillation: relationship with pulmonary venous flow and ECG fibrillatory wave amplitude. *Chest.* 2001;119:485–92.
- Yamamoto S, Suwa M, Ito T, et al. Comparison of frequency of thromboembolic events and echocardiographic findings in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation and coarse versus fine electrocardiographic fibrillatory waves. *Am J Cardiol.* 2005;96:408–11.
- Aras D, Maden O, Ozdemir O, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Int J Cardiol.* 2005;10:59–64.
- Amasyali B, Kosci S, Aytemir K, et al. P wave dispersion predicts recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with atrioventricular nodal re-entrant tachycardia treated with radiofrequency catheter ablation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11:263–70.
- Boriani G, Diemberger I, Biffi M, et al. P wave dispersion and short-term vs. late atrial fibrillation recurrences after cardioversion. *Int J Cardiol.* 2005;101:355–61.
- Gorennek B, Birdane A, Kudaiberdiew G, et al. P wave amplitude and duration may predict immediate recurrence of atrial fibrillation after internal cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8:215–8.
- Raitt M, Volgman A, Zoble R, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2006;151:390–6.
- Kinay O, Nazli C, Ergene O, et al. Time interval from the initiation of the electrocardiographic P wave to the start of left atrial appendage ejection flow: A novel method for predicting atrial fibrillation recurrence. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;1479–84.
- Bollman A, Binias KH, Toepfner I, et al. Importance of left atrial diameter and atrial fibrillatory frequency for conversion of persistent atrial fibrillation with oral Flecainide. *Am J Cardiol.* 2002;90:1011–4.
- Ohmura K, Kobayashi Y, Miyauchi Y, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of atrial fibrillation organized into atrial flutter by oral administration of class I antiarrhythmic agents. *PACE.* 2003;26:692–702.
- Schaer B, Zellweger M, Cron M, et al. Value of routine Holter monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemic events. *Stroke.* 2004;35, e68–70.
- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2004;35:1647–51.
- Thakkar S, Bagarhatta R. Detection of paroxysmal atrial fibrillation or flutter in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack by Holter monitoring. *Indian Heart J.* 2014;66:188–92.
- Grond M1, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44:3357–64.
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous Holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke.* 2010;41:2884–8.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467–77.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478–86.
- Nilsson F, Stridh M, Bollman A, et al. Predicting spontaneous termination of atrial fibrillation using the surface ECG. *Med Eng Phys.* 2006;28:802–8.
- Saba M, Donahue J, Panotopoulos P, et al. Long-term mortality in patients with pauses in ventricular electrical activity. *PACE.* 2005;28:1203–7.
- Materazzo C, Piotti P, Martovani C, et al. Atrial fibrillation after non-cardiac surgery: P-wave characteristics and Holter monitoring in risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:813–7.

33. Jideus L, Kesek J, Joachimsson P, et al. The role of premature atrial contractions as the main triggers of postoperative atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 2006;39:48–54.
34. Dimmer C, Szilia-Torok T, Tavernier R, et al. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2003;5:1–9.
35. Vincenti A, Brambilla R, Fumagalli M, et al. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring. *Europace.* 2006;8:204–10.
36. Jensen TJ, Haarbo J, Pehrson S, et al. Impact of premature atrial contractions in atrial fibrillation. *PACE.* 2004;27:447–52.
37. Matsumoto M, Yamashita T, Fukuda E, et al. Relation between variability of ventricular response intervals and exercise capacity in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J.* 2004;294–6.
38. Murdock C, Kyles A, Yeung-Lai Wah J, et al. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol.* 1990;66:755–7.
39. Hirano K, Yamashita T, Suzuki S, et al. Relationship between 24-h Holter recordings and clinical outcomes in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2012;60:42–6.
40. Fuster V, Rayden L, Cannon D, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:e149–246.
41. Van Gelder I, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363–73.
42. Hinndricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation. Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005;112:307–13.
43. Savelieva I, Camm A. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Cardiac Electrophysiol.* 2000;4:369–82.
44. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:873–6.
45. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1286–92.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Uso del monitor cardíaco implantable en fibrilación auricular**Use of implantable cardiac monitors in atrial fibrillation****Diego Ignacio Vanegas-Cadavid***Unidad de Electrofisiología Cardiovascular, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2016

Monitor cardíaco implantable en el diagnóstico de fibrilación auricular

La fibrilación auricular es una arritmia que usualmente se presenta en forma de paroxismos aislados y/o recurrentes de intensidad variable, que puede cursar con o sin síntomas. Diversos estudios poblacionales han documentado que es la arritmia más frecuente en el ser humano, presente en aproximadamente un 1% de la población general y hasta en el 10% de individuos mayores de 80 años, siendo asintomática entre un 10-30% de la población afectada¹. Sin embargo, la incidencia real de la fibrilación auricular asintomática y/o sintomática depende de varios factores; el más importante quizá se refiere al tipo de método y tiempo de monitorización electrocardiográfica utilizada para su documentación².

Monitorización ideal para la detección de fibrilación auricular

La documentación de una alteración electrocardiográfica coincidente o no con un síntoma, puede lograrse con diferentes métodos. En tal sentido, el electrocardiograma convencional es el más sencillo y es considerado estándar de oro, pero es el menos accesible en el momento de los síntomas. También se dispone de la monitorización con Holter de 24-48 horas hasta siete días y la monitorización externa

«de asa» o aquella satelital continua que puede extenderse por 30 días; no obstante, dado que la fibrilación auricular es paroxística y errática en su presentación y puede cursar asintomática, estos tipos de monitorización con frecuencia pueden no lograr su captura. En contraste, el monitor cardíaco implantable es una forma de monitorización invasiva altamente sensible y específica para la detección de episodios de fibrilación auricular, que tiene sensibilidad y especificidad del 97% y el 85%, respectivamente (XPECT Trial)^{3,4}.

Usos aceptados del monitor cardíaco implantable

De acuerdo con las guías de recomendaciones de la monitorización electrocardiográfica ambulatoria de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y del Colegio Americano de Cardiología (ACC), el monitor cardíaco implantable puede ser considerado como opción útil y efectiva con recomendación clase I en^{5,6}:

- 1) Pacientes con episodios de síncope, pre-síncope o mareos episódicos de causa no aclarada o cuya causa no es obvia (figura 1).
- 2) Pacientes con palpitaciones recurrentes inexplicadas.

Para la Sociedad Europea de Cardiología⁷ el uso del monitor cardíaco implantable es una recomendación clase IIA, nivel B en relación con las palpitaciones: el monitor cardíaco implantable puede estar indicado en casos seleccionados de

Correo electrónico: diegovanegascadavid@gmail.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.031>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

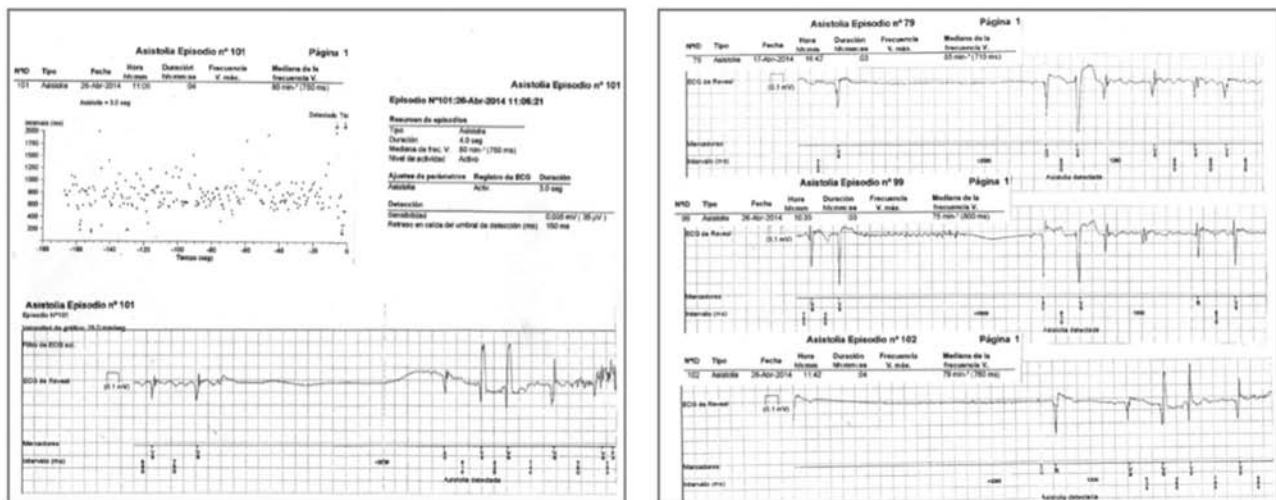


Figura 1 Mediante monitor cardiaco implantable se observan múltiples trazos de la detección de paroxismos de fibrilación auricular que terminan bruscamente en pausas mayores de 3 segundos, con escape sinusal y reinicio casi inmediato de la arritmia. Paciente de 72 años con síncope recurrente, episodio traumático, sin documentación electrocardiográfica de las pausas a pesar de ECG, mesa inclinada, Holter de 24 horas y prueba de esfuerzo. El diagnóstico se logró tras seis meses de monitoría invasiva. Un marcapaso definitivo fue la solución a su problema recurrente de síncope.

pacientes con palpitaciones sintomáticas infrecuentes pero de intensidad severa cuando un monitor cardiaco externo u otro sistema de monitorización electrocardiográfica ha fallado en documentar la causa subyacente⁷.

La fibrilación auricular (principalmente la forma paroxística de reciente inicio, sin excluir las otras formas de la arritmia) se manifiesta frecuentemente con palpitaciones recurrentes asociadas o no a otros síntomas (mareo, adinamia, dolor de pecho, síncope o presíncope). Aquellos pacientes con palpitaciones recurrentes sin documentación electrocardiográfica de una arritmia y bajo sospecha de fibrilación auricular no documentada, pueden ser considerados para el implante de un monitor cardiaco bajo la recomendación dirigida a desenmascarar o documentar la causa de las palpitaciones recurrentes inexplicadas.

Potencial uso del monitor cardiaco en fibrilación auricular

A. Para su diagnóstico o identificación:

1. Para su diagnóstico «de novo» en presencia de palpitaciones recurrentes.
2. En ataque cerebrovascular criptogénico, sospecha de fibrilación auricular como causa de embolia.

B. En fibrilación auricular conocida:

1. Establecer el carácter paroxístico y/o persistente (figura 2).
2. Evaluar la respuesta ventricular durante los episodios de fibrilación auricular.
3. Documentar patrón de inicio y terminación.
4. Establecer relación causa-efecto o circunstancias de aparición de los paroxismos (por ejemplo en relación con apnea del sueño, ejercicio, alcohol u otros hábitos).
5. Evaluar eficacia de tratamiento farmacológico y/o aislamiento de venas pulmonares (figura 3).

6. Reconocer la coexistencia de otras arritmias relacionadas o no con intervenciones como el aislamiento de las venas pulmonares (*flutter* atípico, taquicardias auriculares incesantes)
7. Conocer carga y densidad arrítmica (figura 4).

Importancia de la detección correcta y oportuna de la fibrilación auricular

La importancia de la detección y cuantificación de los paroxismos de fibrilación auricular asintomáticos y/o sintomáticos, radica en su íntima relación con el ataque cerebro-vascular y/o la cardio-embolia, con sus secuelas correspondientes de invalidez o muerte. Esta arritmia es un factor de riesgo independiente para embolia cerebral con un incremento entre tres y seis veces. Así mismo, la recurrencia de la arritmia y el deterioro progresivo del ritmo cardiaco llevan a daño estructural y funcional de los atrios (miopatía atrial) y posteriormente de los ventrículos (taquicardiomiopatía), en cuyo caso la incidencia de falla cardiaca incrementa cuatro a seis veces. El impacto que esta arritmia tiene en los gastos estimados de los sistemas de salud es enorme (hasta 2,5% de los gastos generales en salud en países desarrollados), de ahí que su detección correcta y oportuna debe facilitar consecuentemente su reducción al permitir su tratamiento adecuado y a tiempo⁸.

Detección de fibrilación auricular y anticoagulación en ataque cerebro-vascular

Por otra parte, la fibrilación auricular asintomática es tan ominosa o más que la fibrilación auricular sintomática en términos del daño estructural y funcional de las aurículas y en general del corazón, pero en especial de su potencial causa de embolia, dado que la arritmia no detectada no es tratada en forma adecuada (principalmente

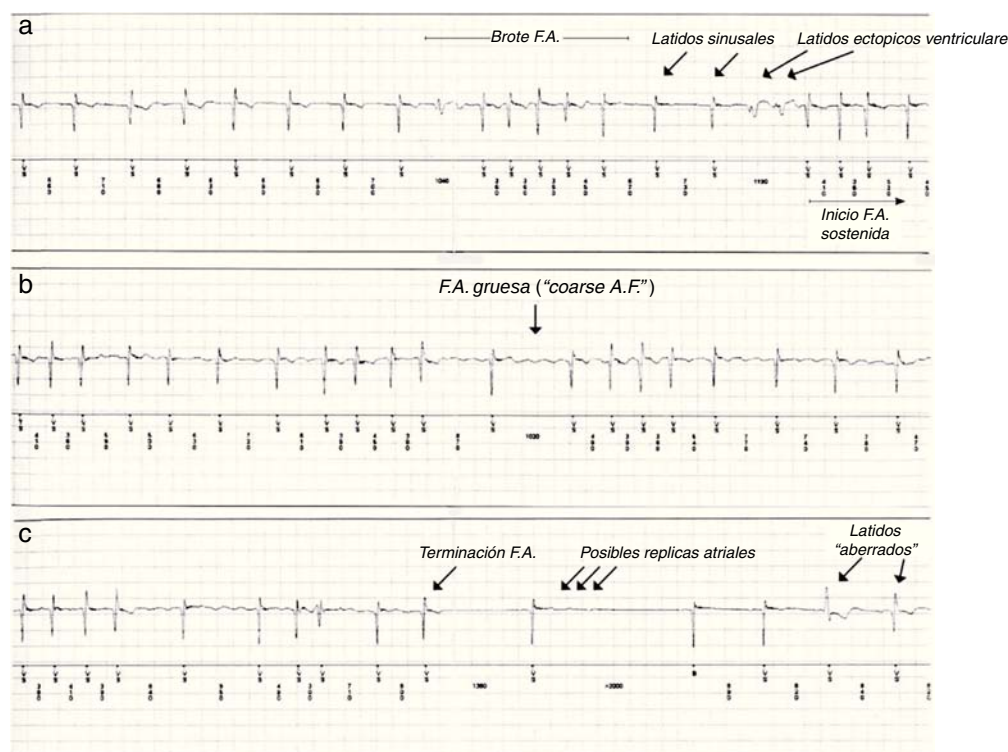


Figura 2 Episodio paroxístico de fibrilación auricular de 23 segundos de duración; los trazos a, b y c son continuos. Se aprecia el inicio y terminación, la mínima y máxima respuesta ventricular alcanzada, la forma de terminación y la aberrancia de conducción.

la estrategia de anticoagulación)^{9,10}. El ataque cerebrovascular cuya causa permanece desconocida (llamado por ello criptogénico), ocurre entre 20 a 40% de todos los eventos; la fibrilación auricular se reconoce como la causa más frecuente de embolia al sistema nervioso central y su incidencia ha sido detectada como creciente (8,9%, 12,4% y 30% a 6, 12, y 36 meses respectivamente) cuando se practica monitorización cardíaca implantable a largo plazo⁶. El uso de anticoagulación en este grupo de pacientes con fibrilación auricular detectada mediante monitor cardíaco implantable, mostró una tendencia a la reducción de la recurrencia de nuevos eventos trombóticos

en contraste con aquellos seguidos con monitorización convencional, posiblemente por el manejo oportuno y/o profiláctico.

La fibrilación auricular también exhibe comportamientos que no son exclusivamente del carácter «blanco o negro», es decir que los episodios sintomáticos y asintomáticos coexisten en un mismo paciente. Se calcula que hasta un 50% de los episodios de fibrilación auricular postaislamiento de las venas pulmonares son asintomáticos y que el procedimiento es por sí mismo un factor de riesgo para fibrilación auricular asintomática, incrementándose su tasa de 1,1 preablación a 3,7 veces postprocedimiento¹¹.

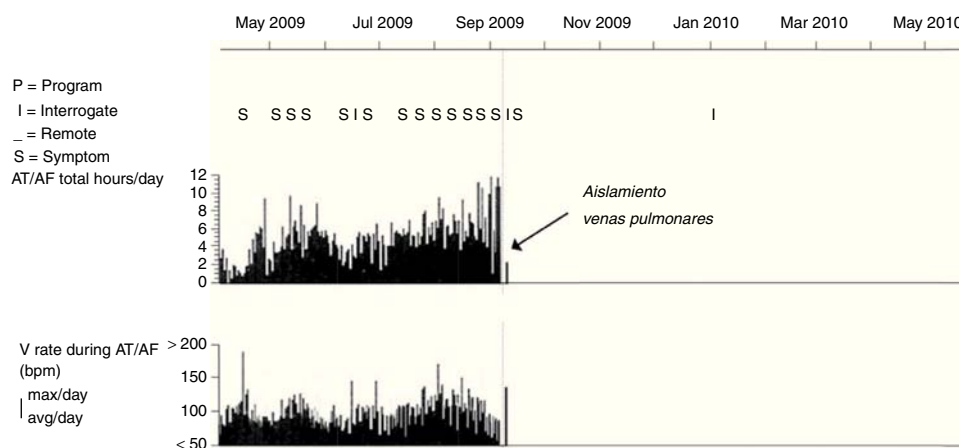


Figura 3 Registro de la carga de fibrilación auricular (alta) en un paciente de 68 años, con episodios diarios hasta de 12 horas de duración; tras ser llevado a aislamiento de las venas pulmonares hubo abolición de los registros de la arritmia.

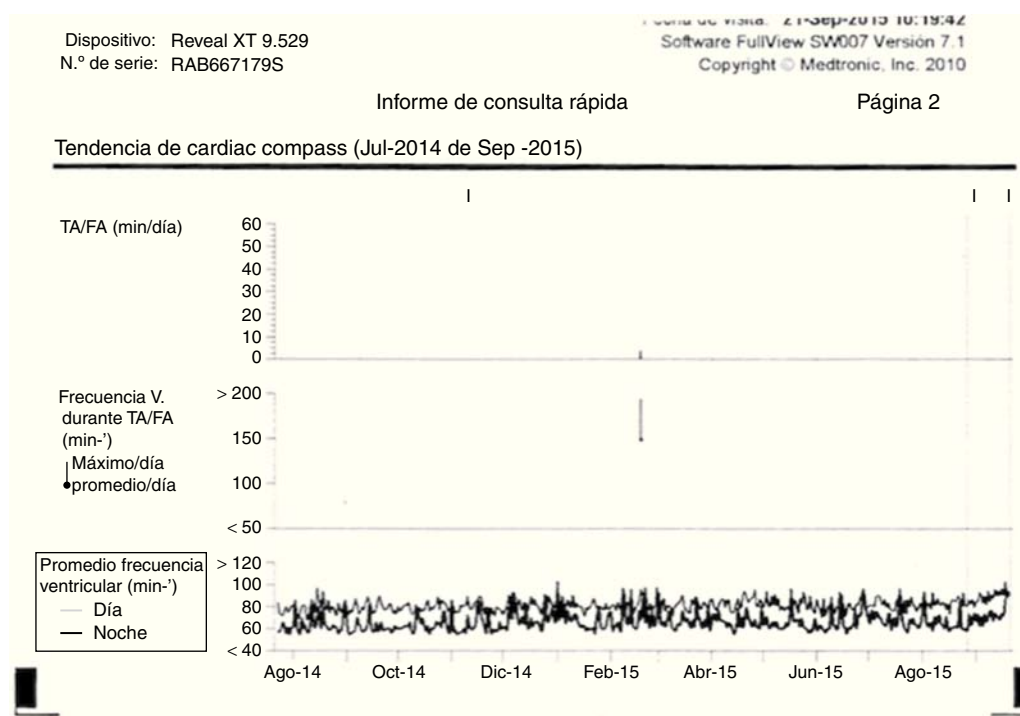


Figura 4 Registro de la carga de fibrilación auricular (baja) en un paciente con episodio de palpitaciones en quien se documentó esta arritmia en el servicio de urgencias. Tras autolimitarse sin tratamiento médico, recibió el implante de un monitor cardiaco con el fin de documentar recurrencia y definir potencial tratamiento farmacológico y/o de aislamiento de venas pulmonares. Durante un año de monitorización solo se documentó un episodio de fibrilación auricular de 4 minutos de duración.

Detección de un patrón de fibrilación auricular

La fibrilación auricular se cataloga como primer episodio, paroxística, persistente, largamente persistente y permanente, connotación que implica estrategias de manejo farmacológicas y no farmacológicas. Sin embargo, la determinación de ese carácter frecuentemente se basa en la clínica del paciente, principalmente el síntoma de las palpitaciones y su correlato electrocardiográfico. Se ha demostrado que la clasificación de la fibrilación auricular basada en la presunción clínica, puede errar al asignar un carácter paroxístico a pacientes en quienes se documenta mediante una monitorización más prolongada (utilizando el registro endocavitario de dispositivos implantables) una arritmia persistente, siendo posible también lo contrario¹².

La fibrilación auricular tiene patrones muy irregulares que fluctúan en frecuencia y duración en el transcurso del tiempo, especialmente cuando se observa por largos periodos. Pacientes con carga arrítmica alta pueden experimentar fibrilación auricular paroxística y/o persistente; otros con carga arrítmica baja, comúnmente se catalogan con fibrilación auricular paroxística pero también pueden tener episodios de fibrilación auricular persistente. Dado que el monitor cardiaco implantable permite reconocer el episodio más corto y el más largo de fibrilación auricular, la carga de la arritmia, la frecuencia cardiaca durante los episodios, el patrón de inicio y la terminación, es razonable pensar que este dispositivo permitiría una objetivación de la dimensión de la arritmia y consecuentemente una aproximación terapéutica basada en una clasificación más realista

Concepto de carga y densidad de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular puede cuantificarse utilizando el concepto de carga arrítmica, que determina el porcentaje o fracción del tiempo monitorizado en que el paciente se encuentra en fibrilación auricular. Así por ejemplo, una fracción o carga de 0,2 equivale a 20% del tiempo monitorizado en fibrilación auricular.

Un episodio de fibrilación auricular puede durar segundos, minutos, horas o días, por lo que el porcentaje del tiempo monitorizado en que el se documenta la arritmia, cuantificado en minutos al día (por ejemplo 20 minutos) puede hacer referencia a siete paroxismos o a uno solo. Así mismo, una carga arrítmica estimada en 20% de un tiempo determinado, por ejemplo un año, puede representar múltiples episodios cortos en duración pero muy frecuentes o quizá solo uno de larga duración persistente por varios días. La introducción del término «densidad arrítmica» se refiere a que tan «concentrados» o dispersos fueron los episodios o el tiempo que el paciente permaneció en fibrilación auricular. Una densidad alta significa que la agregación temporal de los episodios ocurrió en un tiempo determinado o que se presentaron concentrados o agrupados, mientras que una densidad baja significa dispersión de dichos episodios. Pacientes con cargas arrítmicas similares del 20% pueden tener, por lo tanto, densidades arrítmicas diferentes. Este concepto de la densidad arrítmica tiene connotaciones en relación con el tipo de monitorización empleado para detectar o clasificar la fibrilación auricular. Un ECG tres veces al año o una

monitorización de Holter por siete días dos veces por año tomados al azar, pueden no detectar fibrilación auricular en un paciente con arritmia que exhibe densidad alta y carga baja (paciente que experimenta solo un episodio de fibrilación auricular por varios días consecutivos) mientras que esas estrategias pueden ser exitosas en la detección de episodios de fibrilación auricular de densidad baja y carga alta (paciente que experimenta brotes de fibrilación auricular cortos pero repetitivos y frecuentes).

Monitor cardiaco implantable pre- y postaislamiento de las venas pulmonares

La monitorización cardiaca implantable permite la documentación de la fibrilación auricular (carga y densidad arrítmica) antes de un aislamiento de venas pulmonares, y consecuentemente si esa documentación ocurre bajo tratamiento médico antiarrítmico puede demostrar la refractariedad o, por el contrario, su ausencia informa de la eficacia del manejo farmacológico; es la refractariedad o eficacia al tratamiento farmacológico una de las condiciones esenciales para que el paciente sea considerado candidato o no a ese procedimiento de acuerdo con las guías nacionales e internacionales. Posterior al procedimiento de aislamiento de las venas pulmonares, la documentación o no de la arritmia durante un tiempo prolongado de monitorización (por ejemplo tres a seis meses) puede demostrar qué paciente es respondedor o no a ese tratamiento al establecer el número y la frecuencia de los episodios^{12,13}. Episodios aislados de muy corta duración y asintomáticos pueden llamar a una aproximación conservadora no intervencionista, mientras que una carga o densidad alta de paroxismos pueden indicar una nueva intervención.

Otros beneficios del monitor cardiaco implantable postaislamiento de las venas pulmonares son:

1. Hacer seguimiento de las potenciales recurrencias asintomáticas o sintomáticas.
2. Cuantificar la carga y densidad de los episodios posteriores al procedimiento.
3. Evaluar el tiempo de aparición entre el procedimiento y los primeros eventos detectados; si ocurren en el periodo «blinking» (tres meses posteriores al aislamiento) no se consideran predictores de fracaso, pero si están ausentes en las primeras dos semanas se considera predictor de éxito tardío^{12,13}.
4. Determinar la potencial relación entre síntomas residuales o recurrentes y una arritmia específica.
5. Evaluar la incidencia de otras arritmias atriales como complicación del aislamiento de venas pulmonares, principalmente taquicardias auriculares y aleteos.
6. Confirmar la eliminación real de la fibrilación auricular y poder así definir estrategias de tratamiento farmacológico, principalmente antiarrítmicos y anticoagulación.

Implicaciones futuras del uso de un monitor cardiaco implantable y de la anticoagulación

De aparición muy reciente, se plantea la estrategia de anticoagulación guiada por la documentación de paroxismos de

fibrilación auricular mediante un monitor cardiaco implantable con capacidad de transmisión inalámbrica y automática. En pacientes con fibrilación auricular paroxística, manejados farmacológicamente y/o mediante aislamiento de venas pulmonares con puntaje de CHADS₂ de 1-2, el registro mediante monitorización invasiva y automática de episodios de fibrilación auricular con duración mayor a una hora permitió la administración puntual o específica de anticoagulantes orales por un tiempo limitado de 30 días en relación con el episodio detectado y no de manera permanente, lo que redundó en una reducción del tiempo bajo anticoagulación en un 94%¹³.

Conclusiones

El monitor cardiaco implantable es una herramienta muy útil para el diagnóstico «de novo» o en el seguimiento de la fibrilación auricular, en su cuantificación, registro de frecuencia, duración de episodios, carga y densidad arrítmica. El dispositivo ha demostrado alta sensibilidad y especificidad para el registro apropiado de esta arritmia, y la tecnología reciente permite su inserción de manera fácil con la enorme ventaja de una potencial monitorización inalámbrica. La monitorización cardiaca invasiva está proporcionando nueva información que ha permitido identificar con más certeza el papel de los episodios asintomáticos de fibrilación auricular, establecer la discordancia entre la clasificación clínica de la misma y la magnitud y frecuencia de los episodios documentados de la arritmia, así como facilitar el manejo y la aplicación de terapias individualizadas a la enorme variedad de escenarios clínicos resultantes de la heterogeneidad de esta patología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

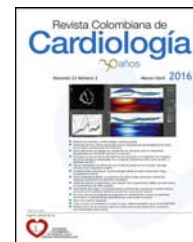
1. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. for the CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478–86.
2. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation. Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:141–7.
3. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*. 2012;126:806–14.
4. McLeod C, Gersh B. The epidemiology of atrial fibrillation. Chapter 1. In: Management of Atrial Fibrillation. A Practical Approach. Edited by: Shenasa M, Camm J. Oxford University Press. 2015. p. 1-2.
5. Mittal S, Movsowitz C, Steinberg J. Ambulatory External Electrocardiography. Focus on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1741–9.
6. Vanegas D. Monitor cardiaco implantable. Primera Edición. Bogotá: Grupo Editorial Ibáñez; 2013.

7. Marini C, DeSantis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115–9.
8. Arya A, Piorkowski C, Sommer P, et al. Clinical implications of various follow up strategies after catheter ablation of atrial fibrillation. *PACE*. 2007;30:458–62.
9. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, et al. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:146–50.
10. Charitos E, Pürerfellner H, Taya G, et al. Clinical classification of atrial fibrillation poorly reflects its temporal persistence. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2840–8.
11. Oshi S, Choi AD, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1089–94.
12. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*. 2012;9:1375–9.
13. Passman R, Leong-Sit P, Adin-Christianson A, et al. Targeted anticoagulation for atrial fibrillation guided by continuous rhythm assessment with an insertable cardiac monitor: The Rhythm Evaluation for Anticoagulation With Continuous Monitoring (REACT.COM) Pilot Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1-7. Disponible en: www.react.com.



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Papel del ecocardiograma en la evaluación y el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular



Role of echocardiograms in the assessment and therapy of patients with atrial fibrillation

Carolina Saldarriaga-Acevedo^{a,b,c} y Mauricio Duque-Ramírez^{c,d,*}

^a Clínica CES, CES Cardiología, Medellín, Colombia

^b Clínica del Norte, Medellín, Colombia

^c Universidad CES, Medellín, Colombia

^d Electrofisiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más común y se asocia con un riesgo significativo de ataque cerebrovascular isquémico, embolia sistémica, falla cardíaca, alteración de la calidad de vida y hospitalizaciones prolongadas¹. La ecocardiografía es una técnica versátil, ampliamente utilizada, que puede dar información extensa en pacientes con fibrilación auricular.

En este capítulo se revisarán los parámetros ecocardiográficos que desempeñan un rol en pacientes con fibrilación auricular en diferentes escenarios: evaluación inicial luego del diagnóstico de fibrilación auricular, evaluación antes de cardioversión o ablación, predicción de la presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo (apéndice auricular izquierdo) en el ecocardiograma transesofágico, estratificación del riesgo embólico para seleccionar la estrategia apropiada y evaluación de pacientes para exclusión percutánea del apéndice auricular izquierdo. También se mencionarán los avances más recientes en nuevas técnicas

ecocardiográficas (strain y strain rate) para la valoración del riesgo tromboembólico de pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Ecocardiograma transtorácico

Utilidad del ecocardiograma transtorácico en la evaluación inicial

La fibrilación auricular puede ser la manifestación inicial de cualquier cardiopatía; por tanto, como parte de la evaluación inicial todo paciente con fibrilación auricular debe ser sometido a un ecocardiograma transtorácico bidimensional para detectar enfermedad estructural de base, valorar la función cardíaca y evaluar el tamaño atrial².

Recomendaciones

Clase I

- El ecocardiograma transtorácico como parte de la evaluación inicial está indicado en todo paciente con fibrilación auricular (nivel de evidencia C).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co (M. Duque-Ramírez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.007>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ecocardiograma transtorácico en la estratificación del riesgo tromboembólico

Aunque el ecocardiograma transesofágico es la herramienta principal para prevenir la tromboembolia asociada a cardioversión y ablación con catéter, se ha subvalorado el rol potencial del ecocardiograma transtorácico en la estratificación de riesgo de pacientes con fibrilación auricular y en la toma de decisiones respecto a la profilaxis de tromboembolia a largo término. Investigaciones recientes han mostrado que pese al uso generalizado de escalas de estratificación de riesgo clínicas basadas únicamente en el *score* de CHADS₂ o CHA₂DS₂-VAsC (medidas que tienen una capacidad de discriminación modesta, C-estadística de 0,54 a 0,651)³, la ecocardiografía puede dar más precisión a estas escalas. La mayor atención entre los parámetros del ecocardiograma transtorácico como predictores de embolia en fibrilación auricular se le ha dado casi exclusivamente a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida.

Los investigadores del estudio SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)^{4,5} y del Atrial Fibrillation^{6,7} encontraron que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo moderada a severa, era el único predictor ecocardiográfico independiente de ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular.

En el esquema de clasificación más reciente, el CHA₂DS₂-VAsC, se incluyó una FEVI <40% como un subrogado de falla cardíaca congestiva³. Una FEVI normal se ha asociado con ausencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo en pacientes con fibrilación auricular que van para ecocardiograma transesofágico⁸. En este estudio, Ayrala et al., notaron que no se encontraban trombos en el apéndice auricular izquierdo con puntaje de CHADS₂ ≤1, FEVI >55% y volumen indexado de la aurícula izquierda <28 mL/m²; además, un índice FEVI a volumen indexado de la aurícula izquierda ≤1,5 tuvo una sensibilidad del 100% para la presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo.

Algunos parámetros de disfunción diastólica también se han asociado con riesgo tromboembólico en fibrilación auricular. La relación E/e' (relación de la velocidad de llenado diastólico temprano del Doppler transmitral a la velocidad diastólica temprana del Doppler tisular del anillo mitral) fue un determinante significativo de ataque cerebrovascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular^{9,10}.

En más del 75% de los pacientes con fibrilación auricular que presentan un ataque cerebrovascular el culpable es el trombo de la aurícula izquierda¹¹. No obstante, lejos de la inclusión en todos los esquemas de predicción, incluyendo el CHADS₂ y el CHA₂DS₂-VAsC, está cualquier parámetro de tamaño o función de la aurícula izquierda para predecir los eventos embólicos que finalmente, como se mencionó, en su mayoría se originan de esta estructura.

Los intentos iniciales para valorar el papel del tamaño de la aurícula izquierda en la predicción del riesgo tromboembólico en estudios de fibrilación auricular usaron el diámetro anteroposterior medido por ecocardiografía modo-M. Un análisis inicial del SPAF encontró que el diámetro de la aurícula izquierda era un predictor independiente de tromboembolia y adicionaba valor predictivo incremental a los factores de riesgo clínicos⁴; sin embargo, un análisis subsecuente de este estudio no pudo confirmar esta asociación⁵.

Un análisis más extenso de datos de tres ensayos clínicos aleatorizados mayores en fibrilación auricular (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation I study y Veterans Affairs Prevention in Atrial Fibrillation study), concluyó que el diámetro de la aurícula izquierda medido por modo-M, no predice ataque cerebrovascular⁶. Ahora se reconoce que hay limitaciones de uso del diámetro anteroposterior para valorar el tamaño de la aurícula izquierda, para lo cual las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía recomiendan y prefieren el volumen biplano indexado¹².

Recomendaciones

Clase I

- Se recomienda el volumen biplano indexado como el método preferido para evaluar el tamaño de la aurícula izquierda por ecocardiograma transtorácico (nivel de evidencia C)

Sin embargo, cuando se evalúan estudios más recientes, la evidencia favorable respecto a parámetros como el volumen indexado de la aurícula izquierda resulta de estudios pequeños¹³ y algunos han fallado en confirmar una asociación entre el volumen de la aurícula izquierda y eventos tromboembólicos¹⁴.

El papel del tamaño de la aurícula izquierda en la predicción del riesgo embólico, parece obvio, pero puede no ser tan consistente como se pensaba inicialmente. Claramente, la dilatación de la aurícula izquierda se asocia con muchos factores de riesgo de ataque cerebrovascular, como hipertensión arterial, falla cardíaca y edad, y una aurícula dilatada puede permitir mayor estasis sanguínea y subsecuente formación de trombos. Sin embargo, en la fibrilación auricular no valvular, la mayoría de trombos de la aurícula izquierda (91% en un estudio)¹⁵ se originan en el apéndice auricular izquierdo. Esta estructura varía en forma y en tamaño y lo puede hacer independiente de las características morfológicas de la cámara atrial principal.

Las características del apéndice auricular izquierdo se evalúan mejor con ecocardiograma transesofágico y menos confiablemente mediante ecocardiograma transtorácico. Ya que el primero es un procedimiento semiinvasivo que no está exento de riesgos, en los últimos años se le ha prestado considerable atención a encontrar medidas alternativas por ecocardiograma transtorácico que puedan ser clínicamente útiles para separar los pacientes con fibrilación auricular de acuerdo con el riesgo de tener trombos en el apéndice auricular izquierdo, en grupos de muy bajo riesgo (en quienes se puede obviar la necesidad de ecocardiograma transesofágico) y de moderado o alto riesgo (en quienes se debe realizar ecocardiograma transesofágico). Una de estas medidas es el *strain* y el *strain rate* de la aurícula izquierda (fig. 1). La relación entre el *strain* y el *strain rate* de la aurícula izquierda y las escalas de riesgo clínicos (CHADS₂ y CHA₂DS₂-VAsC) se ha demostrado en diferentes estudios^{16,17}. En el de Saha et al.¹⁶ la incorporación del *strain* longitudinal de la aurícula izquierda y el volumen indexado al puntaje de CHADS₂ aportó valor para predecir muerte y/o admisión hospitalaria/año.

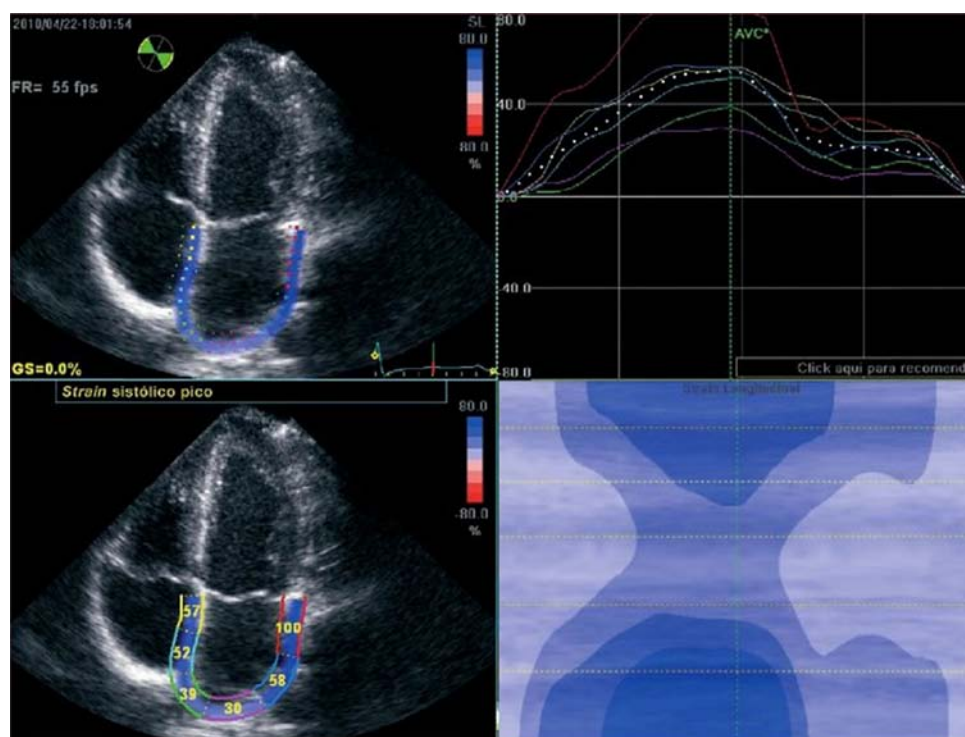


Figura 1 *Strain* longitudinal de las paredes de la aurícula izquierda durante la sístole ventricular en un paciente normal. Como es lógico, la aurícula se expande en sístole y las paredes se distienden y crean un *strain* positivo. Puede observarse que el *strain* de los segmentos más cercanos al anillo aurículo-ventricular es mayor que los segmentos medios, y estos, a su vez, son mayores que los segmentos más posteriores, que corresponden al techo de la aurícula.

Un estudio reciente en 66 pacientes con fibrilación auricular permanente encontró que el *strain* longitudinal pico y el *strain rate* pico de la aurícula izquierda eran significativamente menores en pacientes con ataque cerebrovascular previo en comparación con aquellos sin historia de ataque cerebrovascular¹⁸.

El volumen de la aurícula izquierda es una medida estática, mientras que el *strain* longitudinal es un parámetro dinámico que refleja el cambio en la longitud de la aurícula izquierda durante el llenado. Tal vez, más que el tamaño atrial aislado, esta naturaleza dinámica de la aurícula izquierda puede influir en la estasis sanguínea y por lo tanto en la tendencia a la trombosis atrial. Otro mecanismo por el cual el *strain* longitudinal de la aurícula izquierda puede aportar información adicional, puede ser su relación con la fibrosis miocárdica. Una reducción en el *strain* longitudinal de la aurícula izquierda se ha asociado con la presencia de fibrosis miocárdica, y a su vez, la fibrosis por resonancia magnética con realce tardío se ha asociado con riesgo de ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular^{19,20}. El *strain* y el *strain rate* medidos en el atrio se correlacionan con la función en el apéndice auricular izquierdo aún no está claro y se necesitan más trabajos. Se han hecho intentos de evaluar y adquirir índices de la función del apéndice auricular izquierdo usando ecocardiograma transtorácico 2D. Esto puede lograrse usando las vistas paraesternal eje corto o apical dos cámaras. En un estudio pequeño que comparó ecocardiograma transtorácico 2D con ecocardiograma transesofágico 2D, la visualización del apéndice auricular izquierdo mediante ecocardiograma

transtorácico 2D, fue posible en 75% de los pacientes, a expensas de una menor sensibilidad para la detección de trombos que el ecocardiograma transesofágico 2D²¹. También se ha descrito buena correlación entre las velocidades pico del apéndice auricular izquierdo medidas por ecocardiograma transtorácico 2D y ecocardiograma transesofágico 2D²².

El Doppler tisular del apéndice auricular izquierdo se ha realizado por ecocardiograma transtorácico 2D observándose buena correlación con los valores adquiridos mediante ecocardiograma transesofágico 2D. Este parámetro parece estar comprometido en pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo embólico²³. Sin embargo, a pesar de estos resultados prometedores, la imagen del apéndice auricular izquierdo por ecocardiograma transtorácico 2D es operador dependiente y tiene una curva de aprendizaje. Algunos estudios han reportado que el ecocardiograma transtorácico 3D puede ser tan preciso como el ecocardiograma transesofágico 2D para evaluar el apéndice auricular izquierdo si la ventana acústica es adecuada, pero en la actualidad aun no se puede considerar como un sustituto del ecocardiograma transesofágico²⁴⁻²⁶.

La capacidad de reclasificar pacientes respecto a la necesidad de terapia anticoagulante de acuerdo con las guías actuales, es interesante. Muchos pacientes con fibrilación auricular de larga duración que califican para anticoagulación nunca presentan ataque cerebrovascular, y también aplica lo contrario, puede haber ataque cerebrovascular en pacientes de bajo riesgo. Kleemann et al.^{27,28} describieron pacientes clasificados como de bajo riesgo tromboembólico

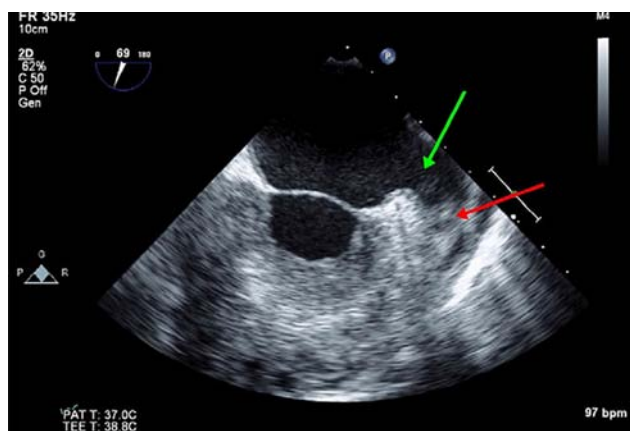


Figura 2 Trombo en el apéndice auricular izquierdo (flecha roja) y contraste denso espontáneo (flecha verde) identificados por ecocardiograma transesofágico.

por el puntaje CHADS₂ que de hecho tenían un riesgo mayor que el esperado. En estos pacientes con CHADS₂ de 0 o 1, el 3% tenían trombos en la aurícula izquierda y 5% contraste espontáneo. Con los avances en ecografía, tal vez ha llegado el momento de identificar la aplicación clínica de los mecanismos en lugar de los predictores clínicos de formación de trombo atrial y embolización en fibrilación auricular.

Ecocardiograma transesofágico

Ecocardiograma transesofágico en la evaluación del apéndice auricular izquierdo y predicción de riesgo tromboembólico

El ecocardiograma transesofágico 2D da una visualización excelente del apéndice auricular izquierdo por la proximidad de esta estructura con el esófago. A pesar de que esta estructura tiene una anatomía compleja, los trombos en el apéndice auricular izquierdo se pueden identificar con ecocardiograma transesofágico 2D, con sensibilidad y especificidad cercana al 99%²⁹. Sin embargo, se requiere experiencia para escanear toda la estructura y evitar falsos negativos y para no confundir estructuras anatómicas como los músculos pectíneos con trombos (fig. 2). El ecocardiograma transesofágico 3D permite valorar con más precisión la geometría y el tamaño del apéndice auricular izquierdo (tamaño del orificio, profundidad, número de lóbulos), diferenciar mejor entre músculos pectíneos y trombos y obtener mayor definición de las relaciones anatómicas³⁰ (fig. 3). Un epifenómeno del trombo intracardiaco es la presencia de contraste espontáneo, que se asocia con bajas velocidades del flujo sanguíneo y se ha relacionado con disminución de las velocidades del apéndice auricular izquierdo y aumento del tamaño de la aurícula izquierda. Se ha determinado que la disminución de las velocidades en el apéndice auricular izquierdo es un importante factor de riesgo para la formación de trombos. En el subestudio de ecocardiograma transesofágico del estudio SPAF III de pacientes con riesgo embólico moderado, la presencia de trombos en la aurícula izquierda, contraste denso espontáneo en la aurícula izquierda, baja velocidad pico del apéndice auricular

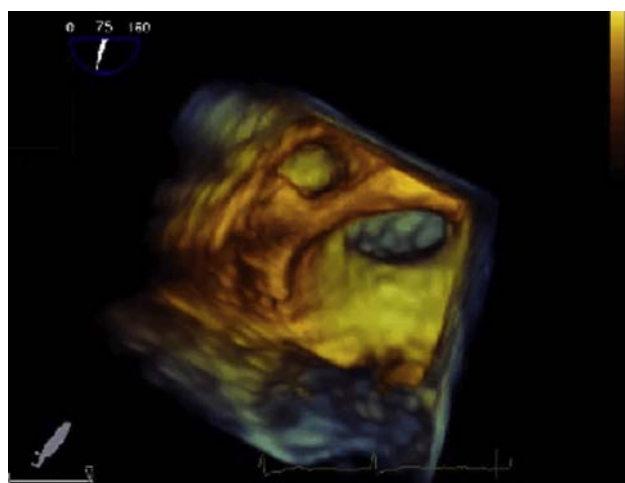


Figura 3 Se aprecia la relación del apéndice auricular izquierdo en su parte superior con el ligamento de Marshall y la vena pulmonar superior izquierda y en su parte inferior con la válvula mitral.

izquierdo (≤ 20 cm/s) y placas ateromatosas complejas en la aorta, fueron predictores de un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos³¹. Cabe resaltar que el área transversal del apéndice auricular izquierdo no se asoció con riesgo de ataque cerebrovascular, hecho que sugiere que los parámetros funcionales pueden ser más importantes que el tamaño para predecir la tendencia trombótica.

De otra parte, el papel de las velocidades del apéndice auricular izquierdo en la predicción de ataque cerebrovascular ha sido bien corroborado. En un estudio de 500 pacientes con ataque cerebrovascular en ritmo sinusal o fibrilación auricular, el riesgo de trombos en el apéndice auricular izquierdo o contraste espontáneo aumentaba cuando las velocidades del apéndice auricular izquierdo eran menores a 55 cm/s, independiente del ritmo. Cuando las velocidades del apéndice auricular izquierdo eran mayores o iguales a 55 cm/s había solo un mínimo riesgo de trombos o contraste denso espontáneo (valor predictivo negativo de 99 y 100%, respectivamente)³². La presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo y el contraste denso espontáneo son predictores importantes de muerte cardiovascular independiente de otros factores de riesgo clínicos conocidos, incluyendo falla cardíaca, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad vascular^{33,34}.

Recomendaciones

Clase I

- El ecocardiograma transesofágico es el método ecocardiográfico de elección para evaluar el apéndice auricular izquierdo (nivel de evidencia B).
- Por ecocardiograma transesofágico se evalúan la presencia de trombos en la aurícula izquierda, contraste denso espontáneo y bajas velocidades del apéndice auricular izquierdo (≤ 20 cm/s) como predictores de riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular (nivel de evidencia B).

Clase IIB

- El ecocardiograma transesofágico puede ser considerado en la evaluación del riesgo embólico de pacientes con fibrilación auricular que no serán llevados a cardioversión (nivel de evidencia C).

Ecocardiograma transesofágico en la evaluación previa a cardioversión

La presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo es una contraindicación para realizar cardioversión debido al riesgo de ataque cerebrovascular asociado. Por tanto, cuando se elige una estrategia de control de ritmo en un paciente con fibrilación auricular de más de 48 horas o más de duración o de duración desconocida, las guías recomiendan realizar ecocardiograma transesofágico para excluir trombos como una alternativa a las tres semanas de anticoagulación efectiva preprocedimiento².

Recomendaciones

Clase Ila

- Para pacientes con fibrilación auricular de 48 horas de duración o más o de duración desconocida que no han estado anticoagulados por las últimas tres semanas, es razonable realizar ecocardiograma transesofágico antes de la cardioversión y proceder con esta si no se identifican trombos en la aurícula izquierda, incluyendo el apéndice auricular izquierdo, siempre que se logre anticoagulación antes del ecocardiograma transesofágico y se mantenga luego de la cardioversión por lo menos por cuatro semanas (nivel de evidencia B).

La ausencia de trombos en el ecocardiograma transesofágico no excluye la necesidad de anticoagulación durante y después de la cardioversión³⁵. Si se identifican trombos en el ecocardiograma transesofágico la cardioversión debe ser aplazada, seguido por ≥ 3 a 4 semanas de anticoagulación. Se sugiere repetir luego un ecocardiograma transesofágico para garantizar la resolución del trombo antes de intentar nuevamente cardioversión. Si persiste el trombo en el ecocardiograma transesofágico de control, se debe considerar una estrategia alterna como control de frecuencia junto con anticoagulación apropiada.

Ecocardiograma transesofágico en la evaluación previa a ablación quirúrgica o con catéter

De acuerdo con el consenso de expertos de ablación con catéter y quirúrgica de fibrilación auricular de 2012, el ecocardiograma transesofágico preprocedimiento está indicado en todos los pacientes con fibrilación auricular de más de 48 horas de duración y sin anticoagulación en rango terapéutico en las últimas tres semanas³⁶. Sin embargo, en muchos centros del mundo, todos los pacientes que van para ablación de fibrilación auricular, incluso aquellos que están en ritmo sinusal y efectivamente están anticoagulados, son sometidos a ecocardiograma transesofágico preprocedi-

miento. Este plan de tratamiento se deriva del hecho de que pacientes con puntajes de CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASc de 0 y una minoría de pacientes anticoagulados en rango terapéutico (1,6-2,1%) pueden aun desarrollar trombos en el apéndice auricular izquierdo. Sin embargo, algunos estudios sugieren que pacientes bajo anticoagulación efectiva y con un puntaje de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc menor a 2 (valor predictivo negativo de casi 100%) pueden evitarse el ecocardiograma transesofágico antes de la ablación con catéter de fibrilación auricular³⁷.

Recomendaciones

Clase I

- Previo a un procedimiento de ablación de fibrilación auricular se debe realizar ecocardiograma transesofágico en todos los pacientes con fibrilación auricular de más de 48 horas de duración o de duración desconocida si la anticoagulación sistémica adecuada no se ha mantenido por lo menos por tres semanas previo al procedimiento (nivel de evidencia A).

Clase II

- Se puede considerar la realización de ecocardiograma transesofágico en pacientes que están en ritmo sinusal en el momento de la ablación o que han estado en fibrilación auricular por menos de 48 horas antes de la ablación (nivel de evidencia B).

Clase III

- La presencia de trombo en la aurícula izquierda es una contraindicación para ablación con catéter de fibrilación auricular (nivel de evidencia A).

El ecocardiograma transesofágico se ha utilizado, además, para el diagnóstico de estenosis de venas pulmonares, una de las complicaciones de la ablación de la fibrilación auricular.

Recomendaciones

Clase IIB

- El ecocardiograma transesofágico puede ser considerado para la evaluación de estenosis de las venas pulmonares (nivel de evidencia C).

Ecocardiograma transesofágico para la guía de punción transeptal

En la última década el aumento significativo de cateterismos transeptales ha estado en relación con el aumento de procedimientos de ablación de fibrilación auricular. Convencionalmente, el procedimiento se realiza bajo guía fluoroscópica y monitorización de presiones. La punción transeptal es usualmente segura en manos experimentadas, sin embargo, en algunos casos puede asociarse con

complicaciones serias como taponamiento cardiaco (1,31%) o perforación aórtica, que pueden llevar a la muerte (0,15%)^{38,39}. Para reducir la incidencia de complicaciones la punción transeptal puede realizarse bajo guía con ecocardiograma transesofágico o ecocardiografía intracardiaca (ICE)^{40,41}, la cual requiere entrenamiento adicional. El uso de ecocardiograma transesofágico para guiar la punción transeptal permite la visualización directa de la punta de la aguja en la fosa ovalis y por lo tanto una punción segura. En un estudio reciente la guía con ecocardiograma transesofágico se asoció con menor tiempo de fluoroscopia y del procedimiento. Aunque por el tamaño del estudio no fue posible demostrar una reducción estadísticamente significativa en las complicaciones usando la guía con ecocardiograma transesofágico durante el procedimiento, sí se encontró una tendencia hacia mayores tasas de complicaciones (20,6 vs. 31,6%, $p=0,37$) y tasas de recurrencia (11,8 vs. 20,1% $p=0,26$) en el grupo guiado por fluoroscopia⁴².

Recomendaciones

- La ecocardiografía ofrece el potencial de mejorar la seguridad de la punción transeptal, y aunque no es obligatorio en todos los procedimientos, se recomienda su uso.

Ecocardiograma transesofágico en la exclusión percutánea del apéndice auricular izquierdo

La exclusión percutánea del apéndice auricular izquierdo es un tratamiento en evolución para prevenir eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. En los últimos años se han desarrollado múltiples dispositivos percutáneos para excluir el apéndice auricular izquierdo del cuerpo de la aurícula izquierda y por lo tanto de la circulación sistémica. El ecocardiograma transesofágico 2D y 3D se usa para evaluar la anatomía y la pertinencia del cierre percutáneo, para seleccionar el tipo y tamaño del dispositivo, para guiar el procedimiento en conjunto con la fluoroscopia y para detectar complicaciones o cualquier interferencia con estructuras vecinas, como la válvula mitral, la vena pulmonar superior izquierda y la arteria coronaria circunfleja. Por las variaciones sustanciales en la anatomía del apéndice auricular izquierdo que influyen en la selección y eficacia del dispositivo, es crucial una valoración precisa de las características anatómicas del apéndice auricular izquierdo antes del procedimiento de cierre. Previo a este procedimiento se utiliza ecocardiograma transtorácico para evaluar las dimensiones y el volumen de la aurícula izquierda, la función ventricular (factor de riesgo para embolia) y para excluir contraindicaciones para el cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo (ej; fibrilación auricular valvular o una valvulopatía significativa que requiera cirugía, o pacientes con trombo en el ventrículo izquierdo o una prótesis valvular mecánica que requieran anticoagulación crónica).

Las modalidades de imagen del apéndice auricular izquierdo usadas incluyen ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transesofágico, tomografía computarizada multidetectora y resonancia magnética cardíaca. La ecocardiograma transesofágico es la modalidad de imagen más utilizada para evaluar el apéndice auricular izquierdo.

Un análisis multiplanar cuidadoso por ecocardiograma transesofágico 2D (de 0° a 180°) mejora el entendimiento de la morfología compleja del apéndice auricular izquierdo. El ecocardiograma transesofágico 3D brinda una valoración más detallada y un análisis cuantitativo del área del orificio del apéndice auricular izquierdo. El ecocardiograma transesofágico a menudo se utiliza para seguimiento ecocardiográfico estándar. El tiempo del ecocardiograma transesofágico de seguimiento varía entre las instituciones. En el estudio PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation), el seguimiento con ecocardiograma transesofágico se hizo a los 45 días, 6 meses y un año después del implante. Luego de un año en ausencia de complicaciones (específicamente fugas y trombos en el dispositivo) la vigilancia subsecuente puede hacerse cada año con ecocardiograma transtorácico.

Recomendaciones

- Se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico antes del procedimiento de cierre para evaluar las dimensiones y el volumen de la aurícula izquierda, así como su función y para excluir contraindicaciones para el cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo.
- Se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico luego de la intervención antes del alta para confirmar que no ha ocurrido migración del dispositivo y para excluir el desarrollo de derrame pericárdico.
- El ecocardiograma transesofágico es actualmente la técnica de imagen estándar en la selección de pacientes para cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo, en la selección del tamaño y tipo de dispositivo, en la guía del procedimiento como un complemento a la fluoroscopia y en el seguimiento.
- El principal propósito del ecocardiograma transesofágico de seguimiento es detectar fugas y trombos en el dispositivo.
- Se sugiere realizar ecocardiograma transesofágico de seguimiento a los 45 días, 6 meses y un año después del implante. Luego de un año en ausencia de complicaciones, la vigilancia subsecuente se puede hacer cada mediante ecocardiograma transtorácico.

Conflicto de intereses

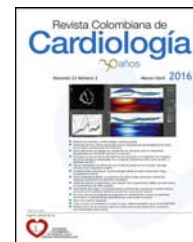
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC. Comprehensive risk reduction in patients with AF: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14:8–27.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 2;64(21):e1–76.
3. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. 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.
4. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic features of patients at risk. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. *Ann Intern Med*. 1992;116:6–12.
 5. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1995;5:147–57.
 6. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with AF: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*. 1998;158:1316–20.
 7. Stroke Risk in AF Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular AF. *Stroke*. 2008;39:1901–10.
 8. Ayirala S, Kumar S, O'Sullivan DM, et al. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:499–505.
 9. Lee SH, Choi S, Chung WJ, et al. Tissue Doppler index, E/E', and ischemic stroke in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Neurol Sci*. 2008;271:148–52.
 10. Shin HW, Kim H, Son J, et al. Tissue Doppler imaging as a prognostic marker for cardiovascular events in heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:755–61.
 11. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990;40:1046–50.
 12. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1–39.
 13. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, Grossardt BR, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J*. 2005;26:2556–61.
 14. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1018–23.
 15. Blackshear J, Odell J. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755–9.
 16. Saha SK, Anderson PL, Carcciolo G, et al. Global left atrial strain correlates with CHADS₂ risk score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:506–12.
 17. Islas F, Olmos C, Vieira C, et al. Thromboembolic risk in atrial fibrillation: association between left atrium mechanics and risk scores. A study based on 3D wall-motion tracking technology. *Echocardiography*. 2015;32:644–53.
 18. Shih J, Tsai W, Huang Y, et al. Association of decreased LA strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:513–9.
 19. Kuppahally S, Akoum N, Burgon N, et al. LA strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Relationship to LA structural remodelling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:231–9.
 20. Daccarett M, Badger T, Akoum N, et al. Association of LA fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:831–8.
 21. Omran H, Jung W, Rabahieh R, et al. Imaging of thrombi and assessment of LA appendage function: a prospective study comparing transthoracic and transesophageal echocardiography. *Heart*. 1999;81:192–8.
 22. Pozzoli M, Selva A, Skouse D, et al. Visualization of LA appendage and assessment of its function by transthoracic second harmonic imaging and contrast-enhanced pulsed Doppler. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3:13–23.
 23. Sallach JA, Puwanant S, Drinko JK, et al. Comprehensive left atrial appendage optimization of thrombus using surface echocardiography: the CLOTS multicenter pilot trial. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1165–72.
 24. Agoston I, Xie T, Tiller FL, et al. Assessment of left atrial appendage by live 3D echocardiography: early experience and comparison with transesophageal echocardiography. *Echocardiography*. 2006;23:127–32.
 25. Karakus G, Kodali V, Inamdar V, et al. Comparative assessment of left atrial appendage by transesophageal and combined 2D and 3D transthoracic echocardiography. *Echocardiography*. 2008;25:918–24.
 26. Leung DY, Black IW, Cranney GB, et al. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:755–62.
 27. Providencia R, Faustino A, Paiva L, et al. Cardioversion safety in patients with non-valvular atrial fibrillation: which patients can be spared transesophageal echocardiography? *Blood Coagul Fibrinol*. 2012;23:597–602.
 28. Kleeman T, Becker T, Strauss M, et al. Prevalence and clinical impact of LA thrombus and dense spontaneous echocontrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS₂ score. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:383–8.
 29. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med*. 1995;123:817–22.
 30. Nakajima H, Seo Y, Ishizu T, et al. Analysis of the left atrial appendage by three-dimensional transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2010;106:885–92.
 31. Zabalgoitia M, Halperin J, Pearce L, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622–6.
 32. Handke M, Harloff A, Hetzel A, et al. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: Determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation - A transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1366–72.
 33. Dawn B, Varma J, Singh P, et al. Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:199–205.
 34. Pollick C. LA appendage myopathy. The importance of serial transesophageal assessment in atrial fibrillation. *Chest*. 2000;117:297–8.
 35. Klein AL, Grimm RA, Murray RD. Use of TEE to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411–20.
 36. Calkins H, Heinz Kuck K, Cappato R, et al., 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528–606.
 37. Floria M, Roy LD, Xhaet O, et al. Predictive value of thromboembolic risk scores before an atrial fibrillation ablation procedure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:139–45.

38. Cappato R, Calkins H, Chen SA. Updated world wide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32–8.
39. De Ponti R, Cappato R, Curnis A. Trans-septal catheterization in the electrophysiology laboratory: data from a multicenter survey spanning 12 years. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1037–42.
40. Hahn K, Gal R, Sarnoski J. Transesophageal echocardiographically guided atrial transseptal catheterization in patients with normal-sized atria: incidence of complications. *Clin Cardiol*. 1995;18:217–20.
41. Epstein LM, Smith T, Ten Hoff H. Non fluoroscopic transseptal catheterization: safety and efficacy of intracardiac echocardiographic guidance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:625–30.
42. Erden I, Erden EC, Golcuk E, et al. Impact of transesophageal echocardiography during transseptal puncture on atrial fibrillation ablation. *J Arrhythmia*. 2016. Article in Press.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Cardioversión farmacológica**Pharmacological cardioversion****Carlos Arturo Restrepo-Jaramillo**^{a,b}^a Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia^b Sicor, Medellín, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016



En algunos pacientes con fibrilación auricular el médico puede encontrar conveniente tratar de restaurar el ritmo sinusal. Esto puede intentarse ya sea mediante la administración de energía eléctrica (cardioversión eléctrica) o a través de la administración de medicamentos (cardioversión farmacológica).

Si la fibrilación auricular ha tenido una duración superior a las 48 horas o si el paciente no venía recibiendo anticoagulación oral efectiva, cualquier intento de cardioversión debe estar precedido de una ecocardiografía transesofágica que descarte la presencia de trombos cardíacos¹.

La cardioversión farmacológica no es buena opción para los casos en los que la situación debe ser resuelta de manera inmediata, como cuando el paciente presenta fibrilación auricular con respuesta ventricular muy alta asociada a hipotensión y colapso hemodinámico. El bajo gasto puede desencadenar eventos graves y lo más apropiado es tratar de restablecer el ritmo normal mediante una cardioversión eléctrica urgente.

Cuando no existe urgencia en restablecer el ritmo sinusal, el clínico debe analizar si es conveniente intentar la terminación de la arritmia por medios farmacológicos. En general, esta decisión tiene en cuenta aspectos diferentes como síntomas del paciente, historia previa de arritmias, edad, función ventricular y tamaño de las aurículas, además de tratamientos previos recibidos. Por ejemplo, si se trata de una persona de edad avanzada con historia de múl-

tiples recurrencias de fibrilación auricular, posiblemente el clínico decida no intentar la cardioversión. De otro lado, si el paciente es joven y tiene una ecocardiografía normal, o cuando es el primer episodio de la arritmia, la conducta lógica sería intentar restablecer el ritmo sinusal².

En algunos candidatos a cardioversión el procedimiento no se realiza en la etapa aguda y se opta por “cardioversión diferida”, por lo general para administrar tres o cuatro semanas de tratamiento anticoagulante efectivo. Esto puede ocurrir por varias razones, como cuando las condiciones clínicas del paciente sugieren causas reversibles (hipertiroidismo o desequilibrio electrolítico), o cuando hay evidencia que sugiere trombos intracardíacos en la ecocardiografía esofágica, o cuando no hay disponibilidad de ecocardiograma esofágico, o las condiciones del paciente no son lo suficientemente estables o adecuadas para el procedimiento.

La mayoría de los pacientes que consultan a servicios de urgencias por fibrilación auricular nueva o con tiempo de evolución desconocida y se encuentran estables, reciben finalmente medicamentos para intentar la cardioversión farmacológica por algunas horas antes de proceder a la eléctrica, en un esfuerzo por evitar los riesgos derivados de la anestesia general o la sedación profunda y mientras se realizan los trámites requeridos para el procedimiento. En caso de fallar la cardioversión farmacológica, se realiza la cardioversión eléctrica. Otra razón para administrar medicamentos es que ciertos antiarrítmicos mejoran las posibilidades de obtener ritmo sinusal y disminuyen las recurrencias después de la cardioversión eléctrica. En

Correo electrónico: carlos24@une.net.co<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.008>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

todo caso, se debe tener en cuenta que las posibilidades de éxito con una cardioversión farmacológica son menores cuando la arritmia ha tenido más tiempo de evolución.

A continuación se enumeran los principales medicamentos usados para la cardioversión farmacológica.

Amiodarona

Fue introducida en Europa desde 1960, inicialmente como antianginoso y luego como antiarrítmico. Es el medicamento más usado en cardioversión farmacológica debido a la vasta experiencia que poseen los clínicos con su uso en situaciones de emergencia, así como a la baja probabilidad de efectos adversos durante su administración corta, producir efectos proarrítmicos y causar compromiso inotrópico negativo significativo³. Esto hace que sea una alternativa útil incluso durante frecuencias cardíacas altas y en presencia de cardiopatías graves con compromiso de la función sistólica. Por esas razones, su uso en fibrilación auricular, en el posoperatorio de cirugía cardiovascular y en los ambientes de cuidados intensivos es el más difundido.

Su farmacología tiene varias particularidades únicas. La amiodarona es marcadamente lipofílica, por lo cual requiere de tiempos de administración prolongados para la obtención de niveles estables. Después de la administración venosa se observa una vida media corta, pero esta no es realmente una muestra de inactivación o eliminación sino más bien de redistribución del espacio vascular a los diferentes tejidos, con gran variación interindividual; de hecho, se observan niveles de 60-142 días después de su aplicación. Por vía venosa tiene actividad farmacológica desde los primeros minutos de su administración, al contrario de lo que ocurre con su administración por vía oral, en la que los efectos pueden tomar días o semanas en aparecer.

El efecto de la amiodarona ocurre a nivel de diferentes canales iónicos, lo cual la hace particular. Aunque está clasificada en la clase III de Vaughan Williams debido a sus efectos sobre los canales de potasio, tiene también efectos de clase I (canales de sodio), II (betabloqueador) y IV (canales de potasio). Por esta razón se le conoce como un antiarrítmico "sucio" o de "amplio espectro". Estas desventajas teóricas son las que posiblemente le han permitido sostenerse como antiarrítmico de elección para muchas patologías, mientras que otros antiarrítmicos con efectos puros como los de la clase I de Vaughan Williams (encainida, flecainida, moricizina) resultaron ser proarrítmicos y en algunas condiciones incrementaron la mortalidad⁴.

Cuando la amiodarona se administra por vía oral sus efectos predominantes son de clase III debido a que prolonga el potencial de acción y el período refractario de los tejidos auricular y ventricular por un bloqueo parcial de la corriente de entrada de potasio (IKr). Este efecto lo comparte también con otros medicamentos como sotalol, dofetilide, ibutilide y dronedarona, pero a diferencia de los anteriores tiene muy pocos efectos proarrítmicos, posiblemente por sus capacidades betabloqueantes y por su efecto sobre los canales de sodio y calcio. Aunque su uso por vía oral produce incrementos significativos en la duración del intervalo QRS y en la del intervalo QT, no es frecuente que se asocie con la aparición de arritmias ventriculares malignas.

Cuando se usa por vía venosa, la amiodarona no produce un aumento significativo en la duración del intervalo

QRS y en la duración del intervalo QT, por lo cual se cree que su efecto es diferente al oral. Tiene propiedades vasodilatadoras significativas y en consecuencia genera alguna descarga adrenérgica, característica que posiblemente hace que su efecto neto no sea excesivamente bradicardizante. La conducción AV se disminuye de manera importante, de modo que la respuesta ventricular decrece en presencia de fibrilación auricular y todas las arritmias supraventriculares pueden verse influenciadas en forma favorable.

La amiodarona presenta varias ventajas en esta arritmia debido a que además de ser útil en la cardioversión farmacológica, potencia los resultados de la cardioversión eléctrica y ayuda a mantener el ritmo sinusal después de un episodio de fibrilación auricular; es además el menos proarrítmico de todos los antiarrítmicos y no aumenta la mortalidad en pacientes con falla cardíaca o cardiopatía isquémica, a diferencia de lo que se ha observado con otros.

La amiodarona oral tiene también cabida dentro de la cardioversión farmacológica, ya que entre el 30-40% de los pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente que reciben este medicamento por vía oral pueden ser encontrados en ritmo sinusal en la siguiente consulta⁵. Además, puede ser usada como "pretratamiento" antes de una cardioversión eléctrica, iniciándola al menos tres o cuatro semanas antes del procedimiento, para aumentar su efectividad y las posibilidades de que se conserve el ritmo sinusal.

En algunos centros se ha usado la amiodarona antes de cirugía cardíaca como profilaxis de la fibrilación auricular, con la intención de disminuir las complicaciones arrítmicas y acortar los tiempos de hospitalización^{6,7}.

La amiodarona venosa es entonces de gran importancia para restaurar el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente (menor de una semana), para controlar la respuesta ventricular en cualquier caso de fibrilación auricular que curse con respuesta alta y para la prevención y el manejo de la fibrilación auricular en los primeros días posteriores a una cirugía cardíaca.

Aunque se usan varios esquemas de administración, en términos generales se puede decir que es seguro administrar una dosis inicial de 150 mg en un tiempo mínimo de 10 minutos para evitar la vasodilatación rápida y la hipotensión excesiva. En general, se usa luego una infusión de 1 mg/min durante seis horas y luego de 0,5 mg/min hasta completar 24 horas de administración. Es conveniente tener en cuenta que la droga debe ser disuelta en dextrosa al 5% para conservar sus propiedades y recordar que el uso por vena periférica es permitido pero en todos los casos se asocia con flebitis química, por lo cual es recomendable su empleo por vía central si esa vía está presente.

Llama la atención que el uso de amiodarona en los casos descritos es casi rutinario, pero en realidad las guías de algunas sociedades no la presentan como primera alternativa. Esto posiblemente se deba a que el medicamento se popularizó mucho tiempo después de haber sido liberada su patente, lo cual impidió que existiera un interés comercial en cualquier investigación asociada con el producto. Sin embargo, en el contexto del paciente crítico, el uso del medicamento ha sido validado de manera extensa y por ahora no existen mejores alternativas para la mayoría de sus usos⁸.

Tiene interacciones conocidas con muchos medicamentos, pero es de resaltar su efecto sobre los niveles de digoxina y warfarina, así que se recomienda medir la digoxemia y el tiempo de protrombina con mayor frecuencia de lo acostumbrado si se requiere de su uso concomitante. Igualmente, se debe tener precaución al administrar amiodarona asociada con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT de manera significativa, ya que esta asociación aumentaría el riesgo de arritmias ventriculares polimórficas o tipo *torsades de pointes*.

El uso de amiodarona en embarazo debe evitarse debido a los reportes de efectos adversos en la madre y el feto, aunque se han descrito casos en los que ha permitido salvar pacientes en ese contexto.

En niños no existen estudios controlados y de largo plazo por lo cual, en términos generales, su uso se reserva para casos especiales y en los que se han agotado las demás posibilidades terapéuticas.

Los efectos secundarios del uso de la amiodarona son abundantes y se encuentran mejor estudiados con su administración oral de largo plazo. Los principales problemas observados son tiroideos, pulmonares, oftalmológicos, dermatológicos y neurológicos, aunque se describen posibles alteraciones en casi todos los sistemas, principalmente cuando su uso ha durado varios años. Se han descrito también casos ocasionales de reacción idiosincrática o alérgica con las primeras dosis, algunos de los cuales han terminado en fibrosis pulmonar irreversible.

Propafenona

Es un potente bloqueador de los canales de sodio, con propiedades principalmente de la clase IC de Vaughan Williams. Sin embargo, al igual que la flecainida, puede tener también algunas propiedades sobre los canales de potasio. Prolonga el intervalo PR y el QRS, pero no alarga significativamente el intervalo QT.

Es muy bien absorbida por la vía oral y su metabolismo es tanto hepático como renal. Se encuentra relacionada con el citocromo CYP2D6, el cual está ausente en aproximadamente el 7% de la población, por lo que en ellos sus niveles pueden llegar a ser muy altos. En general, en estos "metabolizadores lentos" no se registran efectos adversos, a menos que exista falla hepática, o cuando se asocia a la administración de otros medicamentos que usen esa misma vía metabólica como la quinidina o la fluoxetina.

Debido a los efectos proarrítmicos encontrados en los grandes estudios que evaluaron otros medicamentos de la clase I, se recomienda no usar propafenona en pacientes con enfermedad coronaria o cardiopatía estructural. Se considera contraindicado su uso en depresión severa de la función sistólica del ventrículo izquierdo y el estudio CASH encontró aumento de la mortalidad en esos casos⁹.

En algunos pacientes con *flutter* auricular se ha observado que puede facilitarse la conducción aurículo-ventricular y aumentar la respuesta ventricular, por lo que no se recomienda su uso cuando existe historia previa de *flutter* auricular. También se pueden presentar problemas cuando por algún motivo la fibrilación auricular cambia a *flutter*, como ocurre con algunos medicamentos o por efecto de una ablación, pudiendo ocurrir frecuencia alta

por conducción acelerada. Debido al riesgo, al menos teórico, para muchos pacientes, algunos autores recomiendan asociar betabloqueadores o un calcioantagonista no dihidropiridínico al uso de propafenona.

Este medicamento ha resultado ser muy útil para el tratamiento de la fibrilación auricular y la taquicardia auricular, así como en el manejo de arritmias por reentrada que usan vías accesorias o en la reentrada nodal¹⁰.

La dosis habitual es de 150-300 mg cada ocho horas, para una dosis oral máxima estudiada de 1.200 miligramos diarios. Algunos estudios han mostrado efectividad con la administración cada 12 horas.

Aunque existe una presentación parenteral, no está disponible en los Estados Unidos ni en la mayoría de países del continente Americano.

El uso de propafenona en fibrilación auricular está descrito y reportado como "pill-in-the-pocket"^{11,12}. Se trata de la administración de una dosis fija de propafenona o de flecainida por vía oral para intentar la conversión a ritmo sinusal. Después de administrar una dosis de propafenona de 450-600 mg o una de flecainida de 200-300 mg se reporta ritmo sinusal en 51-59% de los pacientes después de tres horas y de 72-78% después de ocho horas, comparado con placebo de 18 y 39% respectivamente^{13,14}. Considerando la posibilidad de que ocurran algunos efectos proarrítmicos, o de que se produzca bradicardia sinusal severa con este esquema farmacológico, algunos recomiendan que la terapia "pill-in-the-pocket" se realice en el ambiente hospitalario, por lo menos en la primera oportunidad en que se usará.

Ibutilide

Es un medicamento antiarrítmico con características químicas que lo hacen parecido al sotalol. Su mecanismo principal es bloquear el canal de potasio IKr; pertenece a la clase III de Vaughan Williams¹⁵. Causa una prolongación dependiente de dosis del intervalo QT, pero no tiene efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca, el intervalo PR o la duración del QRS.

Solamente puede ser usado por vía parenteral, debido a que sufre rápida inactivación con el primer paso hepático. Por este mismo motivo no debe emplearse en pacientes con enfermedades hepáticas.

Se requiere monitorización electrocardiográfica permanente durante su administración y hasta cuatro horas después de terminada la infusión debido a la posibilidad de que el intervalo QT se prolongue de manera excesiva y se generen arritmias ventriculares polimórficas tipo *torsades de pointes*¹⁶.

Es útil para convertir la fibrilación auricular y el *flutter* auricular en ritmo sinusal. Posiblemente su efectividad en *flutter* auricular sea superior a la reportada con otros medicamentos, incluso en casos en los cuales la cardioversión eléctrica no obtuvo resultados¹⁷. Puede usarse en pacientes que reciben amiodarona oral.

Flecainida

Es un bloqueador de los canales de sodio y su mecanismo principal pertenece a la clase IC de Vaughan Williams, pero tiene también algunos efectos de clase III al bloquear el canal

lkr. En el tejido auricular la flecainida prolonga el potencial de acción de una manera desproporcionada dependiente de la frecuencia. Con su administración se observa prolongación del PR, del QRS y del intervalo QT.

Se absorbe bien por vía oral y tiene eliminación hepática y renal, puede administrarse por vía oral y venosa; por vía oral se dosifica cada 12 horas.

Su uso fue evaluado en los estudios CAST y MUSTT, en los cuales quedó demostrado su potencial arritmogénico en pacientes con arritmias ventriculares, hasta tal punto que se encontró incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con flecainida, al igual que con otros medicamentos del grupo IC, especialmente cuando existe cardiopatía isquémica severa y enfermedad estructural significativa.

Tal como ocurre con propafenona, cuando se administra flecainida en presencia de *flutter* auricular la respuesta ventricular puede aumentar, por lo que algunos recomiendan usar de manera concomitante con betabloqueadores.

Ha resultado ser un medicamento útil para el tratamiento de las arritmias supraventriculares, incluyendo la fibrilación auricular, las taquicardias relacionadas con vías accesorias o con reentrada nodal y las taquicardias atriales.

Puede mejorar las posibilidades de hacer el diagnóstico electrocardiográfico del síndrome de Brugada en quienes su manifestación es intermitente.

Algunos estudios semejantes a los realizados con propafenona han evaluado como exitoso su uso bajo la modalidad de terapia "pill-in-the-pocket".

Vernakalant

Pertenece a un novedoso grupo de antiarrítmicos que tiene efecto principalmente sobre el tejido auricular, prolongando el período refractario efectivo auricular y la duración del potencial de acción mediante una acción multicanal en la que hay baja expresión de los efectos en el tejido ventricular. Se han demostrado tasas superiores tanto a placebo como a amiodarona para revertir a ritmo sinusal¹⁸; se han reportado experiencias favorables con el uso de vernakalant en pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente (menor o igual a 7 días o en pacientes postquirúrgicos con menor o igual a tres días de evolución)^{18,19}. Sus efectos colaterales transitorios más frecuentes son: disgeusia, estornudos y parestesias, algunas veces hipotensión principalmente en pacientes con fracción de eyección disminuida menor al 35%. Se encuentra contraindicado en pacientes con disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección menor al 35%, y/o estadio funcional de la NYHA mayor a III. Solo se recomienda su uso cuando se encuentren compensados de la falla cardíaca. De igual forma, está contraindicado en pacientes con estenosis aórtica severa. No se debe utilizar en *flutter* atrial puesto que no hay una respuesta favorable en este escenario.

La experiencia local publicada es favorable respecto al uso de este medicamento y los resultados no distan de las publicaciones que avalan la recomendación otorgada por la Sociedad europea de cardiología.

Aunque su uso está aprobado en Europa desde el 2010, la Administración de Drogas y Alimentos no ha autorizado hasta el momento su ingreso a los Estados Unidos; se aplica en forma intravenosa a una dosis de 3 mg/kg en 10 minutos, con posibilidad de una dosis adicional de 2 mg/kg.

Recomendaciones

Clase I

- La flecainida, la dofetilida, la propafenona y la ibutilida venosa son útiles para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular y del *flutter* auricular (nivel de evidencia A).
- La amiodarona venosa es útil para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular y del *flutter* auricular (nivel de evidencia A).
- El vernakalant es útil para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular de inicio menor o igual a 7 días (nivel de evidencia B).

Clase IIa

- La administración oral de amiodarona es razonable en casos seleccionados de fibrilación auricular (nivel de evidencia A).
- La propafenona y la flecainida ("pill-in-the-pocket"), adicionadas a un betabloqueador o un calcioantagonista no dihidropiridínico, son razonables para terminar la fibrilación auricular por fuera del hospital siempre que un primer uso hospitalario hubiese garantizado su seguridad (nivel de evidencia B).
- El Vernakalant es útil para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular en postquirúrgicos menores o iguales a tres días (nivel de evidencia B).

Clase III

- La dofetilida no es segura para su uso por fuera del hospital (nivel de evidencia B).

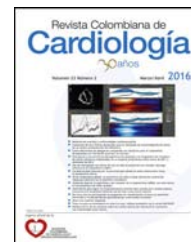
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130(23):2071-104.
2. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editores. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th. ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. Chap. 37.
3. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*. 2007;4:1250.
4. CAST Investigators. Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med*. 1989;321:406-12.
5. Fuster V, Ryden L, Cannom D, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. 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) Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:149.
6. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med.* 1997;337:1785.
 7. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:830.
 8. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:255.
 9. Study CASH, Siebels J, et al. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Am J Cardiol.* 1993;72:109–13.
 10. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;92:2550–7.
 11. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126:621–5.
 12. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:542–7.
 13. The “pill-in-the-pocket” approach to atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1150–1.
 14. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med.* 2004;351:2384–91.
 15. Naccarelli GV, Lee KS, Gibson JK, et al. Electrophysiology and pharmacology of ibutilide. *Am J Cardiol.* 1996;78(8A):12–6.
 16. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation.* 1996;94:1613–21.
 17. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med.* 1999;340:1849–54.
 18. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:313–21.
 19. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, 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.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Prevención farmacológica de embolia por fibrilación auricular y sus escalas de riesgo de embolia y sangrado**Pharmacological prevention of embolism in atrial fibrillation and their risk scales for embolism and bleeding**Enrique Melgarejo-Rojas ^{a,b,c,d}^a *Presidente, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Bogotá, Colombia*^b *Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia*^c *Colegio Panamericano del Endotelio, Bogotá, Colombia*^d *Comité de Electrofisiología no Invasiva, Colegio Colombiano de Electrofisiología, Bogotá, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2016

¿Qué se entiende por fibrilación auricular valvular?

Acorde con las Guías Europeas de fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología –actualización 2012¹, el término “fibrilación atrial valvular” se usa para determinar aquella que está correlacionada con enfermedad reumática valvular (predominantemente estenosis mitral moderada a severa) y las válvulas protésicas mecánicas.

Escalas de riesgo de embolia

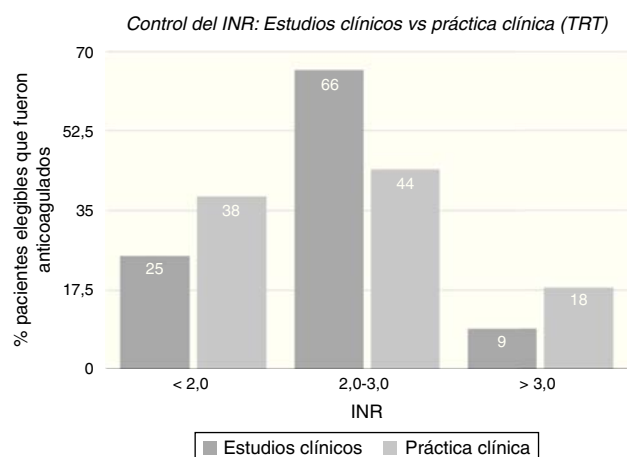
La fibrilación auricular se conoce como la arritmia del siglo XXI debido a su creciente prevalencia e incidencia, simplemente por aumento de la supervivencia y disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares en la especie humana. Como consecuencia, en el mundo hoy existen más personas de edad avanzada que hace 50 años y por consiguiente más casos de enfermedad hipertensiva o coronaria, que a su vez son causas preponderantes para fibrilación

auricular por mecanismos de aumento de la presión intraauricular, fibrosis o dilatación por sobrecarga de presión o de volumen. Aunado a lo anterior, la fibrilación auricular es la arritmia –y la entidad– más generadora de cardioembolia, de ahí que todas las guías coincidan en que el manejo fundamental, el pivote de la terapéutica –independientemente de la restauración del ritmo o del control de la frecuencia cardíaca– debe ser la anticoagulación para prevenirla.

Desde hace 62 años la única alternativa para tal fin era la warfarina, con sus riesgos y complicaciones, a pesar de su efectividad. Dentro de sus inconvenientes está el temido ataque cerebro-vascular hemorrágico, lo cual creó la cultura de anticoagular con cierto “temor”, y/o utilizar antiplaquetarios con el fin de “hacer algo” en lugar de nada. La warfarina –como se verá más adelante–, inhibe tres factores de coagulación simultáneamente, que la hacen muy eficaz pero a su vez causante de mayor riesgo de sangrado y no siempre es fácil controlar su estrecho rango terapéutico, aunado a la necesidad de controles casi semanales del INR con los costos e interferencia en la calidad de vida que esto implica. En estudios controlados en los cuales hay un seguimiento estricto de los enfermos medicados con warfarina para el control óptimo del INR, el porcentaje de pacientes dentro del rango terapéutico adecuado (entre 2 y 3 del INR)

Correo electrónico: enrique.melgarejo@gmail.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.010>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Kaira L. et al. *NMJ* 2000;320:1230-1239
 Basa GP et al. *Arch inter Med* 2000;160:967-973
 Match DB et al. *Am J Med* 2002;113:4251

Figura 1 Control del INR en estudios clínicos vs. vida real.

se obtuvo en un 66%, pero en la vida real, se llegó escasamente a un 44% (fig. 1) y comparativamente, hay mayor tendencia a estar en el rango subterapéutico (riesgo de cardioembolia) que en el de sobreanticoagulación (riesgo de hemorragia). Esta es la incertidumbre de anticoagular.

Los hechos han cambiado en los últimos ocho años; ahora se cuenta con nuevos anticoagulantes no vitamina K dependientes (los denominados DOAC, su sigla en inglés por Direct Oral Anti-Coagulants) y con escalas de riesgo para tratar de predecir cardioembolia en fibrilación auricular o para calcular el riesgo de sangrado por anticoagulación, elementos que han facilitado el control de estas variables con menos incertidumbre.

Escalas de riesgo para ataque cerebro-vascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Para la mayoría de quienes padecen fibrilación auricular, actualmente existen múltiples guías (europeas, NICE, canadienses, AHA/ACC, Chest Physicians, regionales y locales), que aplicadas en la vida cotidiana, todas, sin excepción, recomiendan anticoagular, pero también establecen cuando no hacerlo, como es el caso de enfermos con fibrilación auricular aislada -un evento de fibrilación auricular paroxística- en menores de 65 años, puesto que la evidencia ha mostrado "riesgo muy bajo". No obstante, existe una diferencia entre sexo y pronóstico: una mujer de 65 años o más con un factor de riesgo¹, deberá recibir anticoagulación, incluso si tiene fibrilación auricular aislada^{2,3}. Entre las escalas, a la fecha existen dos validadas: la CHADS₂ y la CHA₂DS₂-VASc.

Escala CHADS₂

Esta tiene en consideración la falla cardíaca congestiva, la hipertensión, la edad ≥ 75 , la diabetes y el ataque cerebro-vascular (doble valor) (tabla 1). Es simple, pero no incluye otros factores de riesgo para ataque cerebro-vascular y su limitación ya ha sido cuestionada y discutida, tema al cual se

Tabla 1 Puntaje de CHADS₂ y valor predictivo de acuerdo con puntaje obtenido

Pacientes (n = 1.733)	Tasa ajustada de ataque cerebro-vascular %/año. IC 95%	CHADS ₂
120	1,9 (1,2-3,0)	0
463	2,8 (2,0-3,8)	1
523	4,0 (3,1-5,1)	2
337	5,9 (4,6-7,3)	3
220	8,5 (6,3-11,1)	4
65	12,5 (8,2-17,5)	5
5	18,2 (10,5-27,4)	6

Puntaje CHADS₂

Ataque cerebro-vascular previo o ataque isquémico transitorio	2
Edad > 75 años	1
Hipertensión	1
Diabetes	1
Falla cardíaca	1

suma el que su antigüedad ya tiene dos décadas y fue aplicada en los estudios iniciales con DOAC. En estos ensayos no se consideró el impacto progresivo de la edad, y hoy día se sabe que el riesgo para ataque cerebro-vascular es más alto en la población mayor de 65 años e incrementa progresivamente a medida que lo hace la edad; adicionalmente, tampoco se tuvo en cuenta el antecedente de cualquier enfermedad vascular, que también eleva el riesgo de embolia. Así mismo, la función renal queda en el vacío ya que a mayor deterioro, mayor aumento del riesgo de sangrado⁴.

Pero obsérvese (tabla 1) que muchos enfermos clasificados como de "bajo riesgo" con el CHADS₂ (score=0) tienen una tasa de eventos de ataque cerebro-vascular de 1,9%/año, con intervalos de confianza de 1,2-3,0, es decir, hay un "gap", que puede ser importante para esa población subestimada^{5,6}. La tendencia actual es identificar enfermos de bajo riesgo real más que los de alto riesgo. Se debe ser más inclusivos que exclusivos con los factores de riesgo para ataque cerebro-vascular, si bien todo paciente con un valor de 1 o mayor deberá ser anticoagulado, principalmente con DOAC⁷.

Escala CHA₂DS₂-VASc

Esta es la escala más recomendada por todas las guías actuales, aunque ha habido propuestas de nuevos scores, como por ejemplo el SAME-TT2R2, que tiene la ventaja de tomar en consideración el tiempo dentro del rango terapéutico del INR⁸. La escala CHA₂DS₂-VASc ha sido validada en múltiples estudios y tiene la fortaleza de incluir otros factores de riesgo determinantes de riesgo para ataque cerebro-vascular⁹. En la tabla 2 se comparan las diferencias entre estas dos escalas.

El CHA₂DS₂-VASc ya ha evidenciado ser una herramienta superior para identificar "verdaderos casos de bajo riesgo"¹⁰⁻¹³ (tabla 3). Es, además, más sensible con relación a la CHADS₂^{6,14,15}.

Tabla 2 Diferencias entre las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc

Escala CHADS ₂	
Ataque cerebro-vascular previo o ataque isquémico transitorio	2
Edad > 75 años	1
Hipertensión	1
Diabetes	1
Falla cardíaca	1
0 = 1,9%, 1 = 2,8%, 2 = 4%, 3 = 5,9%, 4 = 8,5%, 5 = 12,5%, 6 = 18%	
CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Falla cardíaca/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ataque cerebro-vascular/accidente isquémico transitorio/tromboembolia	2
Enfermedad vascular (C, Car, P, Ao)	1
Edad 65 – 74	1
Sexo femenino	1
0 = 0%, 1 = 1,3%, 2 = 2,2%, 3 = 3,2%, 4 = 4%, 5 = 6,7%, 6 = 9,8%, 7 = 9,6%, 8 = 6,7%, 9 = 15,2%	

En la población china, el riesgo de ataque cerebro-vascular con valor de 0 es extremadamente alto (para Taiwán es de 1,06% y para Hong Kong de 2,41%). Aun no es claro si se trata de un problema esencialmente étnico o genético que deba ser extrapolado a la población china en general, pero amerita tenerlo en consideración¹⁶. El CHA₂DS₂-VASc también ayuda a definir el riesgo de ataque cerebro-vascular en enfermos después de ablación y deberá aplicarse, pues persiste el riesgo de cardioembolia¹⁷. Un hecho para tener en cuenta son los pacientes con alteración de la función renal, ya que este es un proceso dinámico y progresivo que en algunos casos puede ser reversible (uso de AINE o fibratos o uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones, entre otros); están en mayor riesgo para ataque cerebro-vascular y para mortalidad por eventos coronarios e incluso poseen

mayor riesgo de sangrado. En consecuencia, deberán evaluarse estos cambios de riesgo en forma periódica mediante el CHA₂DS₂-VASc, para así determinar cambio de terapia (si progresa a falla renal severa con TFG por debajo de 30, se opta por la warfarina).

¿Cuándo usar CHA₂DS₂-VASc?

- En todo tipo de fibrilación auricular o *flutter* atrial.
- Cuando existe riesgo de recurrencia después de cardioversión.
- Una vez establecido el riesgo y la decisión de anticoagular, se deberá evaluar el riesgo de sangrado mediante la escala de HAS-BLED (ver más adelante), para establecer la relación beneficio de prevenir ataque cerebro-vascular embólico, vs. sangrado mayor como complicación. De manera concomitante se hace necesario modificar los siguientes factores de riesgo: hipertensión arterial no controlada, uso de Aspirina y AINE -deberán suspenderse-, control de alcoholismo y obesidad, si se tiene INR lábil -riesgos de supra o infraanticoagulación, mayor riesgo de embolia o de hemorragia respectivamente-, será preferible el uso de DOAC.
- Deberá tenerse en cuenta si es un anciano frágil y lábil, con tendencia a caídas o demencia, antes de iniciar anticoagulación, y más si vive solo.
- Establecer el estado cognitivo como elemento de precaución y tener mayor control en estos pacientes, tanto por la parte médica y como la de los familiares..
- Explicarle al paciente los riesgos y beneficios de la anticoagulación, haciéndole saber que en la mayoría de los casos son mayores los beneficios -especialmente con los DOAC- que el riesgo de sangrado. Si el riesgo de sangrado es alto, se requerirá un monitoreo estrecho. Por fortuna ya existe y pronto estarán en el mercado los reversores de los DOAC.
- Como ya se mencionó, evaluar periódicamente la función renal (cada 6 meses) en pacientes añosos y/o con función renal comprometida que reciben DOAC.
- Si el CHA₂DS₂-VASc. es igual o mayor a 1, se recomienda el uso de anticoagulantes principalmente el de DOAC.

Recomendaciones con relación al uso de las escalas y sus implicaciones

Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la fibrilación auricular no valvular (fig. 2) (tabla 4).

Las Guías AHA-ACC de 2014 en lo referente a escalas, recomiendan la CHA₂DS₂-VASc.-VASc como única para establecer el riesgo de ataque cerebro-vascular isquémico o cardioembolia (recomendación I, nivel de evidencia B7). Las Guías NICE, por su parte, recomiendan el uso del CHA₂DS₂-VASc y coinciden en gran parte con las europeas, salvo que recomiendan anticoagulación a partir de un puntaje CHA₂DS₂-VASc de 2 o superior. No recomiendan uso de Aspirina en ninguna circunstancia¹⁸. Las Guías canadienses¹⁹ (CCS) tienen un esquema que difieren un tanto del de las europeas y las americanas. Afirman que la CHADS₂ es más fácil y propenden por el uso del algoritmo (fig. 3).

En síntesis, las guías canadienses recomiendan lo siguiente:

Tabla 3 Valor predictivo del CHA₂DS₂-VASc para bajo y alto riesgo (desde 0% hasta 15,2%)

Pacientes (n = 7.329)	Tasa ajustada de ataque cerebro-vascular %/año	CHA ₂ DS ₂ -VASc
1	0	0
42	1,3	1
1.230	2,2	2
1.730	3,2	3
1.718	4,0	4
1.159	6,7	5
679	9,8	6
294	9,6	7
82	6,7	8
14	15,2	9

Tabla 4 Recomendaciones y nivel de evidencia de las Guías europeas de cardiología 2012 con base en las escalas CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED¹

Recomendaciones	Clase
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la fibrilación auricular no valvular: general</i>	
Se recomienda tratamiento antitrombótico para prevenir tromboembolias para todos los pacientes con fibrilación auricular, excepto en aquellos (tanto varones como mujeres) en riesgo bajo (edad < 65 años y fibrilación auricular sola) o con contraindicaciones.	I
La elección del tratamiento antitrombótico debe basarse en los riesgos absolutos de ataque cerebro-vascular/tromboembolia y hemorragia y en el beneficio clínico neto para el paciente concreto.	I
La escala CHA ₂ DS ₂ -VASC. = se recomienda como medio para evaluar el riesgo de ataque cerebro-vascular en la fibrilación auricular no valvular.	I
Para los pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASC igual a 0 (es decir, edad < 65 años con fibrilación auricular sola), riesgo bajo y ningún factor de riesgo, no se recomienda ningún tratamiento antitrombótico.	I
Para los pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASC $\geq$ 2, a menos que esté contraindicado, se recomienda el tratamiento anticoagulante con:	I
– AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) o	
– Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o	
– Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej. rivaroxabán, apixabán).	
Para los pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASC igual a 1, basándose en una evaluación del riesgo de complicaciones hemorrágicas y las preferencias del paciente, se debe considerar el tratamiento anticoagulante con:	Ila
– AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) o	
– Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o	
– Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej. rivaroxabán, apixabán)	
Las mujeres de edad < 65 años y con fibrilación auricular sola (pero con CHA ₂ DS ₂ -VASC igual a 1 en virtud de su sexo) tienen riesgo bajo y no se debe considerar el tratamiento antitrombótico	Ila
Si el paciente se niega a tomar cualquier tipo de anticoagulante (ya sea AVK o NACO), se debe considerar tratamiento antiplaquetario mediante terapia combinada con 75-100 mg de AAS más 75 mg/día de clopidogrel (con lo que hay bajo riesgo hemorrágico) o, menos eficazmente, AAS 75-325 mg/día.	Ila
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la fibrilación auricular no valvular: NACO</i>	
Cuando un paciente con fibrilación auricular para el que se recomiendan antitrombotización no puede utilizar un AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) debido a problemas para mantener la anticoagulación terapéutica, efectos secundarios con los AVK o imposibilidad de acudir a la monitorización y el control del INR, se recomienda un NACO:	I
– Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o	
– Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej. rivaroxabán, apixabán)	
En los casos que se recomienda anticoagulación, en lugar de un AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) para la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular no valvular, según su beneficio clínico neto, se debe considerar un NACO:	Ila
– Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o	
– Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej. rivaroxabán, apixabán)	
Para los casos que se prescribe dabigatrán, se debe considerar una dosis de 150 mg dos veces al día para la mayoría de los pacientes en lugar de 110 mg dos veces al día, y se recomienda una segunda en caso de:	Ila
– Ancianos de edad $\geq$ 80 años	
– Uso concomitante de fármacos con interacciones (p. ej. verapamilo)	
– Riesgo hemorrágico elevado (HAS-BLED $\geq$ 3)	
– Deterioro renal moderado (CrCl 30-49 ml/min)	
En el caso de rivaroxabán, se debe considerar una dosis de 20 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes en lugar de 15 mg una vez al día, y se recomienda una segunda en caso de:	Ila
– Riesgo hemorrágico elevado (HAS-BLED $\geq$ 3)	
– Deterioro renal moderado (CrCl 30-49 ml/min)	
Se recomienda una evaluación basal, y regularmente después, de la función renal (mediante CrCl) en pacientes que estén iniciando tratamiento con algún NACO; debe realizarse anualmente, pero con mayor frecuencia en pacientes con deterioro renal moderado, cuyo CrCl se debe evaluar dos a tres veces al año.	Ila
Los NACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) no están recomendados para pacientes con deterioro renal grave (CrCl < 30 ml/min)	III
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la fibrilación auricular no valvular: hemorragia</i>	
Se recomienda evaluar el riesgo hemorrágico al prescribir tratamiento antitrombótico (ya sea con AVK, NACO, AAS/clopidogrel o AAS solo).	I

Tabla 4 (continuación)

Recomendaciones	Clase
Se debe considerar la escala HAS-BLED como una estimación para evaluar el riesgo hemorrágico, de modo que una puntuación ≥ 3 indica "alto riesgo" y hace necesaria cierta preocupación y revisiones regulares tras iniciar el tratamiento antitrombótico, ya sea con anticoagulación o terapia antiplaquetaria (nivel de evidencia A); se deben abordar los factores de riesgo hemorrágico corregibles (p. ej., presión arterial no controlada, INR lábil si el paciente recibe tratamiento con un AVK, fármacos concomitantes [AAS, AINE, etc.], alcohol, etc.) (nivel de evidencia B); se debe utilizar la escala HAS-BLED para identificar los factores de riesgo hemorrágico modificables que deban tratarse, pero no se debe utilizar por sí sola para excluir a los pacientes del tratamiento con anticoagulantes (nivel de evidencia B).	Ila
El riesgo de hemorragia grave con terapia antiplaquetaria (con terapia combinada de AAS y clopidogrel y, especialmente en ancianos, también con AAS en monoterapia) se debe considerar similar al riesgo con anticoagulación.	Ila
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en fibrilación auricular no valvular: pericardioversión</i>	
Para los pacientes con fibrilación auricular ≥ 48 h o cuando se desconoce la duración de la fibrilación auricular, se recomienda el tratamiento con anticoagulantes (p.ej. AVK con INR 2-3 o dabigatrán) durante al menos tres semanas antes y al menos cuatro semanas después de la cardioversión, independiente del método (eléctrico o con fármacos orales/iv).	I
Para los pacientes con factores de riesgo de recurrencia de ataque cerebro-vascular o fibrilación auricular, el tratamiento con anticoagulantes, ya sea con AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) o un NACO, se debería continuar de por vida independiente del mantenimiento aparente del ritmo sinusal tras la cardioversión.	I

1. Todos los pacientes con fibrilación auricular o *flutter* atrial, sea paroxística o persistente, deben ser estratificados usando un índice predictivo para riesgo de ataque cerebro-vascular (el "algoritmo CCS") basado en el modelo CHADS₂ (fuerte recomendación, evidencia de alta calidad).
2. Que la terapia con DOAC sea prescrita para la mayoría de pacientes de o mayores a 65 años o CHADS₂ con puntaje 1 (recomendación fuerte, evidencia calidad moderada).
3. Que el ASA (81 mg/d) sea prescrita para pacientes con ninguno de los riesgos resaltados en el algoritmo CCS (edad < 65 años y no CHADS₂ y sin factores de riesgo para quienes tienen enfermedad arterial (coronaria, aórtica, o periférica) (recomendaciones condicionales, evidencia moderada).

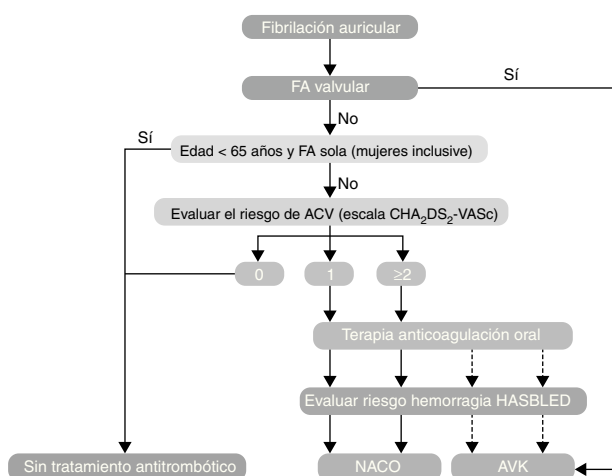
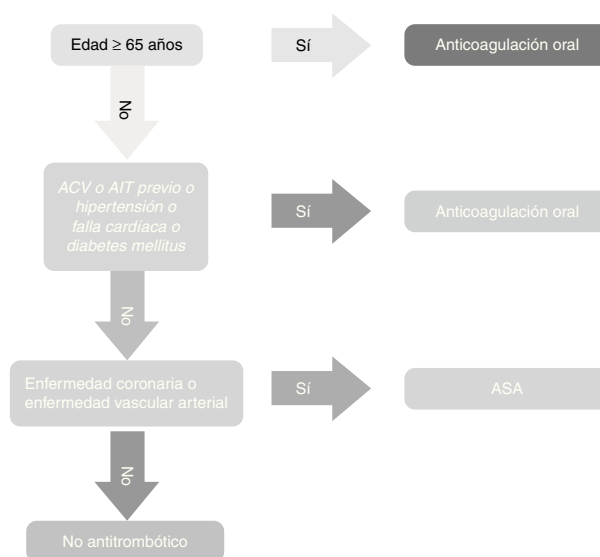
Figura 2 Modificada de: Recomendaciones Guías Europeas de Cardiología 2012¹.

Figura 3 Algoritmo CCS.

4. No prescribir terapia antitrombótica para pacientes con ninguno de los riesgos resaltados en el algoritmo CCS (edad < 65 y no factores de riesgo del CHADS₂, y libres de enfermedad vascular arterial (coronaria, aórtica, periférica) (evidencia de baja calidad).

Conclusiones

Como se aprecia, aun no hay consenso universal para el uso de las escalas, pero la más recomendada actualmente para tomar decisiones es la CHA₂DS₂-VASc.

Escalas de riesgo para sangrado

Existen varias escalas para estimar el riesgo de sangrado en enfermos con fibrilación auricular que requieran anticoagulación.

La de mayor disponibilidad es la HEMORR₂HAGES [Enfermedad Hepática o renal, abuso de Etanol, Malignidad, Older (edad) ≥ 75 años), Recuento de plaquetas reducido o su función, riesgo de hemorragia (Bleeding risk), Hipertensión (no controlada), Anemia, Factores Genéticos, Exceso riesgo para caídas y Stroke]²⁰.

y le sigue otra de uso mayor y más fácil: HAS-BLED [Hipertensión, función renal/hepática Anormal, Stroke, Historia de sangrado o predisposición (Bleeding), INR Lábil, Edad (mayor de 65), Drogas (alcohol, psicotrópicos, etc.)]²¹.

También existe la escala ATRIA (AnTicoagulación and Risk factors In AF)²²

Los diferentes Consensos o Guías referentes a Riesgo de Sangrado de la EHRA, NICE y ESC *Working Group on Thrombosis*²³, recomiendan el uso de HAS-BLED, más que otras un tanto complicadas y con menor peso de evidencia^{24,25}. El HAS-BLED ha sido valioso en diferentes cohortes independientes^{14,21,26,27} e incluso ha mostrado igual capacidad pronóstica con los enfermos que toman Aspirina o warfarina¹⁴. De esta manera, se recomienda utilizar simultáneamente CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en todos los enfermos con fibrilación auricular. Un puntaje HAS-BLED ≥ 3 , debe poner en alerta para riesgo de hemorragia, además de corregir factores de riesgo potenciales y reversibles para sangrado. El HAS-BLED por sí mismo no debe usarse para excluir pacientes para anticoagulación sino como una herramienta para establecer el riesgo y buscar causas corregibles o un estrecho control del paciente, además de la relación riesgo/beneficio (ataque cerebro-vascular vs. hemorragia intracerebral); Olesen et al²⁸ corroboran su utilidad.

Otros estudios observacionales²⁹ con mayor número de casos favoreció el uso de warfarina a pesar de existir riesgo de sangrado, a excepción de la población de muy bajo riesgo para ataque cerebro-vascular isquémico con un CHA₂DS₂-VASc de 0 y riesgo moderado a alto para sangrado. Sin embargo, se prefiere el uso de DOAC, al tener menor riesgo de sangrado mayor frente a la warfarina. Solo en los enfermos con riesgo alto de sangrado estaría contraindicado anticoagular.

En conclusión, a la luz de la evidencia actual deberá utilizarse siempre la CHA₂DS₂-VASc con el HAS-BLED para determinar riesgo/beneficio de anticoagular enfermos con fibrilación auricular; no obstante, HAS-BLED no debe tomarse como una contraindicación para establecer riesgos y modificarlos. En la [tabla 5](#) se muestran los niveles de evidencia y recomendaciones para HAS-BLED.

¿Cuál es el papel actual de diversos medicamentos?

Warfarina

Es un derivado sintético de la cumarina, una sustancia natural que se encuentra en muchas plantas, en particular en la *Asperula odorata*. En 1950 fue aprobada como medicamento anticoagulante. Su mecanismo de acción se logra al

Tabla 5 Escala HAS-BLED

	% Sangrado anual
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.5

HASBLED: riesgo de sangrado	
Hipertensión >160 mm Hg	1
Función renal y/o hepática anormal: Dx, Tx, Cr>2.3 / Bil >2X, TA – fibrilación auricular >3X	1 ó 2
Ataque cerebro-vascular	1
Historia de sangrado	1
INR Lábil (<60% del rango terapéutico)	1
Edad >65 años	1
Drogas (antiplaquetarios y AINE) o abuso de alcohol	1 ó 2
Puntaje ≥ 3 : alto riesgo de sangrado	

inhibir la vitamina K epóxido-reductasa, una enzima que recicla la vitamina K a su forma reducida. Actúa inhibiendo simultáneamente los factores de coagulación IX, Xa y trombina. ([fig. 4](#)). A diferencia de los DOAC o los anticoagulantes selectivos que actúan en tan solo un factor de coagulación, se explica de esta manera su menor riesgo para sangrado frente a la warfarina.

Según las Guías de la AHA/ACC del 2007 para terapia con warfarina³⁰, la dosis se establece en dos etapas: inicial y de mantenimiento. Después de iniciar el tratamiento, el valor INR se monitoriza con frecuencia hasta obtener una respuesta de dosis estable; después la frecuencia del test de INR se puede reducir a uno cada mes. El efecto anticoagulante se observa entre el segundo al séptimo día

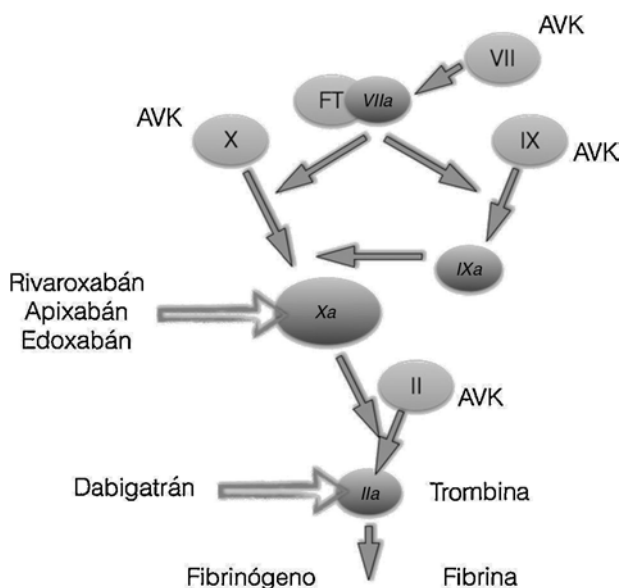


Figura 4 Mecanismos de acción de la warfarina y los DOAC.

después de iniciar su administración. Cuando se requiere un efecto inmediato, se administra heparina concomitantemente por ≥ 4 días. La práctica común de administrar una dosis de carga con warfarina generalmente es innecesaria, y hay razones teóricas para comenzar tratamiento con dosis promedio de 5 mg diarios, que realmente resulta en un INR de $\geq 2,0$ después del tercer día. La heparina normalmente puede suspenderse una vez que el INR ha logrado el rango terapéutico. Cuando la anticoagulación no es urgente (ej., fibrilación atrial permanente), se puede comenzar fuera del hospital, con una dosis de 5 mg/d, que usualmente produce un efecto satisfactorio en seis días. En ancianos y/o en aquellos con alto riesgo de sangrado puede iniciarse con una dosis menor. Si no se logran cifras estables, se chequea el uso excesivo o no regularizado de vegetales (ricos en vitamina K) o de alcohol, además de la adherencia y persistencia. Por otro lado, es preciso tener en mente los siguientes tópicos:

- La warfarina incrementa el riesgo de ataque cerebrovascular en los pacientes de fibrilación atrial y durante los primeros 30 días de uso.
- El riesgo es particularmente alto durante la primera semana después de que los pacientes empiezan a tomar el medicamento.
- Los pacientes con fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta tienen doble riesgo de sufrir ataque cerebro-vascular en los primeros 30 días después de empezar a tomar warfarina, en comparación con quienes no la toman, de acuerdo con un estudio de más de 70.000 pacientes³¹.
- La warfarina está indicada en enfermedad valvular tipo estenosis mitral moderada o severa, y especialmente si existe prótesis mecánica.
- Es preferible frente a los DOAC en caso de falla renal avanzada (TFG menor de 30 y puede emplearse aun si la tasa de filtración glomerular es de 15).

Si el INR es muy inestable (60% de las veces por debajo del rango terapéutico), usarán los NOAC.

Existe una falsa creencia –y muy arraigada– que la warfarina tiene antídoto, lo cual ha hecho pensar que es más segura que los DOAC. Esto es una falacia, pues la acción como antídoto de la vitamina K empieza a las 24 horas de administrada. No es inmediata. Si se requiere revertir su efecto de urgencia, se debe utilizar concentrado complejo de protombina, poco accesible^{32–34}.

En pacientes tratados con warfarina, el INR debe ser determinado al menos semanalmente durante la iniciación de la terapia antitrombótica y mínimo mensualmente cuando la anticoagulación es estable (INR en rango) (nivel de evidencia A).

En pacientes con fibrilación auricular no valvular en quienes no se logre mantener un nivel de INR terapéutico con warfarina, se empleará un NOAC (nivel de evidencia C).

Aspirina

La evidencia de prevención efectiva de ataque cerebrovascular con Aspirina es débil o casi nula y conlleva riesgo potencial de sangrado. Los datos muestran que el riesgo de sangrado mayor o hemorragia intracerebral no se diferencia

con los DOAC, especialmente en el anciano^{14,35}. Desde el advenimiento de los DOAC el uso de antiplaquetarios (Aspirina o clopidogrel), o la terapia de combinación para la prevención del ataque cerebro-vascular se limita solo para aquellos enfermos que no acepten terapia con DOAC. La combinación es mejor que el ASA, pero el riesgo de sangrado aumenta. El uso de ASA como monoterapia preventiva del ataque cerebro-vascular en pacientes con fibrilación auricular prácticamente está proscrito por todas las Guías.

Aspirina más clopidogrel

En la actualidad ninguna Guía establece esta combinación como sustituto a la warfarina o a los DOAC en enfermos con fibrilación auricular. El estudio ACTIVE³⁶, comparó warfarina vs. Aspirina-clopidogrel en enfermos con fibrilación auricular y concluyó que el tratamiento con clopidogrel más aspirina comparado con aspirina sola, redujo la tasa de eventos vasculares mayores en enfermos de alto riesgo para ataque cerebro-vascular pero en quienes no se eligió la warfarina. La combinación fue igual a Aspirina sola (con base en datos de metaanálisis previos), pero fue inferior que la warfarina para ataque cerebro-vascular, y el riesgo de sangrado mayor fue más alto. Así, ni el ASA solo ni la combinación ASA más clopidogrel han demostrado beneficio igual o superior a la warfarina o los DOAC.

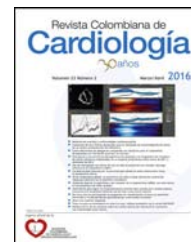
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–413.
2. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2012;141:147–53.
3. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2012;125, 826 e13–23.
4. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006;19:317–22.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
6. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071–104.
8. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with

- atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013;144:1555–63.
9. You JJ, Singer DE, Howard PA, 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 2 Suppl, e531S–75S.
 10. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, et al. Reliable identification of “truly low” thromboembolic risk in patients initially diagnosed with “lone” atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:319–26.
 11. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172–9.
 12. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39–48.
 13. Abu-Assi E, Otero-Ravina F, Allut Vidal G, et al. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013;166:205–9.
 14. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–10.
 15. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011;42:1768–70.
 16. Siu CW. One more “C” for CHA2DS2-VASc score? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1602–3.
 17. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2380–5.
 18. NICE. Atrial Fibrillation. Quality Standard. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2015.
 19. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30:1114–30.
 20. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713–9.
 21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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.
 22. Fang MC, Go AS, Chang Y, 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.
 23. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:997–1011.
 24. Roldan V, Marin F, Fernandez H, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a “real-world” population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013;143:179–84.
 25. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR 34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:861–7.
 26. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173–80.
 27. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:312–8.
 28. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a ‘real world’ nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739–49.
 29. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298–307.
 30. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1633–52.
 31. Tung JM, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Rates of ischemic stroke during warfarin treatment for atrial fibrillation. *Stroke*. 2015;46:1120–2.
 32. Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res*. 2008;122 Suppl2:S13–8.
 33. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation. *Br J Haematol*. 2001;114:271–80.
 34. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004;57:1132–9.
 35. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.
 36. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–78.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento periprocedimiento en pacientes con fibrilación auricular que reciben anticoagulantes**Periprocedural therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation therapy****Boris Vladimir Astudillo-Ramírez***Servicio de Electrofisiología, Clínica del Rosario, Medellín, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en el mundo; el 1% de la población menor de 65 años la padece y llega a estar presente hasta en el 6% de personas mayores de 80 años. Es un factor independiente en cuanto a morbilidad y mortalidad^{1,2}, que aumenta la probabilidad de eventos cerebro-vasculares isquémicos hasta 5,6 veces, y en el que por tanto la anticoagulación se considera fundamental para su tratamiento. Tradicionalmente, el principal anticoagulante ha sido la warfarina (antagonista de la vitamina K³ y más recientemente los inhibidores de la trombina (dabigatrán)⁴ o los inhibidores orales del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán)⁵⁻⁷.

Se estima que cada año, uno de cada seis pacientes que reciben anticoagulación oral con warfarina son intervenidos en procedimientos quirúrgicos o invasivos electivos que requieren la suspensión temporal del medicamento para disminuir el riesgo de sangrado⁸, aumentándose así la probabilidad de fenómenos trombóticos, de ahí que se deba buscar un equilibrio entre el riesgo de embolia (con el uso de escalas como CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC) y el de sangrado, con el índice de HAS-BLED^{9,10} (tablas 1 y 2).

Evaluación del riesgo de tromboembolia perioperatoria

En pacientes con fibrilación auricular, el riesgo de embolia sistémica y eventos cerebro-vasculares isquémicos se evalúa mediante la escala CHADS₂, que asigna un punto por cada uno de los siguientes valores: falla cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad superior a 75 años y diabetes, y dos puntos por historia de eventos cerebro-vasculares. El valor de esta escala de riesgo está directamente relacionado con la incidencia de eventos embólicos en pacientes sin anticoagulación¹¹.

De otro lado, la escala de CHA₂DS₂-VASC, incorporada posteriormente, es una versión modificada de la CHADS₂, que incluye enfermedad vascular (infarto agudo de miocardio, placas aórticas o enfermedad vascular periférica), edad entre 65 y 74 años y sexo femenino. Si se adiciona al menos un valor a los factores de riesgo tomados en cuenta en la CHA₂DS₂-VASC a los pacientes con CHADS₂ de 0, estos serían candidatos a terapia antitrombótica^{12,13}.

Existen otros factores de riesgo evidenciados en el ecocardiograma para eventos trombóticos, como dilatación auricular con contraste espontáneo, disminución de la velocidad doppler en la orejuela izquierda y trombos en la orejuela¹⁴.

Correo electrónico: vladiastu@gmail.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.011>0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Índices de CHA₂DS₂-VASC Y HAS-BLED

CHA ₂ DS ₂ -VASC		HAS-BLED	
Hipertensión	1	Hipertensión	1
Evento cerebro-vascular	2	Evento cerebro-vascular	1
Edad 65 a 74 años	1	Edad mayor de 65 años	1
Edad 75 años	2	Falla renal	1 o 2
Mujer	1	INR lábil	1
Enfermedad vascular	1	Sangrado	1
Falla cardíaca	1	Abuso de alcohol o drogas	1 o 2
Diabetes mellitus	1	Puntaje total	9

Evaluación del riesgo de sangrado perioperatorio

Esta es anual en pacientes con fibrilación auricular y se basa en la escala clínica HAS-BLED, desarrollada en un seguimiento de eventos de sangrado mayor (hemorragia intracraneal, requerimiento de hospitalización, caída de la hemoglobina 2 g/dl y/o transfusión) a 3.978 pacientes que recibieron warfarina; en este seguimiento se identificaron como factores de riesgo: hipertensión arterial (presión arterial sistólica mayor de 160 mm Hg), historia o predisposición a sangrado, INR lábil, edad mayor de 65 años, uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides y abuso de drogas o alcohol. El riesgo de sangrado perioperatorio adiciona a la probabilidad de sangrado el riesgo inherente al procedimiento quirúrgico. Se consideran procedimientos de bajo riesgo quirúrgico aquellos con probabilidad de sangrado de 0–2% y de alto riesgo aquellos de 2–4% a dos días periprocedimiento¹⁵.

Tabla 2 Porcentaje de pacientes anticoagulados sometidos a procedimientos

Procedimiento	Frecuencia	Porcentaje %
Cirugía oral exodoncia	1.435	14,6
Colonoscopia	978	9,9
Cirugía oftalmológica	766	8,0
Endoscopia superior	743	7,6
Implante de marcapasos	344	3,5
Cistoscopia	319	3,2
Intervención percutánea coronaria	271	2,8
Ablación de nodo aurículo-ventricular	94	1,0
Aislamiento de venas pulmonares	78	0,8
Implante de cardiodesfibrilador	77	0,8

Modificado de: Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs. warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;124(25):3692-8.

Tabla 3 Estratificación del riesgo de tromboembolia perioperatoria

Categoría de riesgo	Fibrilación auricular
Riesgo alto > 10% de embolia	CHADS ₂ de 5–6 Accidente isquémico transitorio o evento cerebro-vascular < 3 meses Enfermedad valvular reumática
Riesgo intermedio 4–10% embolia	CHADS ₂ de 3–4
Riesgo bajo menor > 10% de embolia	CHADS ₂ de 0–2

Modificada de: Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120(15):2954-62.

El tratamiento perioperatorio del paciente con fibrilación auricular, difiere si el paciente es portador de válvula protésica mecánica, considerado como factor independiente para alto riesgo tromboembólico¹⁶ (tablas 3 y 4).

Tratamiento periprocedimiento de pacientes con fibrilación auricular que reciben antitrombóticos

En 3.920 pacientes con fibrilación auricular se ha encontrado una correlación del 89% entre las escalas CHADS₂ y HAS-BLED y de 97% para CHA₂DS₂-VASC/HAS-BLED, y discordancia en el 4,4% para CHADS₂/HAS-BLED y de 7,7% para CHA₂DS₂-VASC/HAS-BLED, hecho que confirma la relación entre riesgo tromboembólico y sangrado potencial debido a que ambas escalas comparten factores como edad, hipertensión arterial y antecedentes de eventos cerebro-vasculares^{17,11}.

Tabla 4 Riesgo de sangrado por procedimiento

Alto riesgo 2–4%	Bajo riesgo 0–2%
Reemplazo valvular cardíaco	Endoscopia gastrointestinal con o sin biopsia
Revascularización quirúrgica miocárdica	Implante marcapasos, CDI, estudio electrofisiológico
Aneurisma aorta abdominal	Biopsia cutánea, tiroides, próstata, nodo
Procedimiento neuroquirúrgico/urología	Angiografía no coronaria, retiro de catéter central
Cirugía de cabeza/cuello/cáncer mama	Cirugía oftalmológica, catarata/no catarata
Extracción dental múltiple	Extracción dental simple
Reemplazo rodilla/laminectomía	Colecistectomía, cirugía hemorroidal, herniorrafia

Modificada de: Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120(15):2954-62.

Terapia puente

Tradicionalmente se ha utilizado la terapia puente en quienes reciben warfarina y han sido sometidos a procedimientos invasivos, recomendación basada en consenso de expertos y estudios observacionales. El BRIDGE es el primer estudio aleatorizado prospectivo que comparó terapia de puente vs. no terapia de puente con la hipótesis de no inferioridad en la incidencia de embolia y disminución en eventos de sangrado para la no terapia de puente. En todos los pacientes se suspendió la warfarina cinco días antes del procedimiento y se aleatorizó en una relación 1:1 a 1.884 pacientes en dos grupos: el primero a terapia de puente ($n = 950$) con administración de dalteparina durante la suspensión, y el segundo a no terapia de puente ($n = 934$), administración de placebo y reinicio del antitrombótico 24 horas después del procedimiento en los pacientes de alto riesgo embólico y 48 horas para los considerados con bajo riesgo. La tasa de tromboembolia arterial en el grupo placebo fue no inferior a la del grupo de terapia de puente (0,4% vs. 0,3%; $p = 0,01$ para no inferioridad). El sangrado mayor y menor en el grupo placebo fue significativamente más bajo que en el grupo de terapia de puente (1,3% vs. 3,2%; $p = 0,005$; 12% vs. 20,9%; $p = 0,001$; respectivamente)¹⁸.

Se excluyeron pacientes con prótesis valvulares cardíacas; en el análisis de las características de los pacientes incluidos en el estudio el promedio de CHADS₂ fue de 2,3 incluyendo pocos casos de riesgo tromboembólico sistémico alto (con puntaje de CHADS₂ de 5-6). El 89,4% de los procedimientos a los que fueron sometidos, fueron considerados de bajo riesgo. Este estudio confirma que la terapia sin puente es no inferior para prevenir eventos tromboembólicos y es superior en la reducción de sangrado en pacientes con riesgo intermedio.

Una vez analizado el riesgo de tromboembolia sistémica y de sangrado del paciente con los índices de CHADS₂ y HAS-BLED, las guías de la ACCP establecen cinco grupos; con base en el estudio BRIDGE se plantea una modificación en esta categorización¹⁹:

- Categoría A: alto riesgo tromboembólico y alto riesgo de sangrado. Se recomienda considerar la terapia de puente

durante el periodo periprocedimiento (clase II, nivel de evidencia C).

- Categoría B: alto riesgo tromboembólico y bajo riesgo de sangrado. Se recomienda terapia de puente en el periprocedimiento (clase II, nivel de evidencia C).
- Categoría C: riesgo tromboembólico intermedio y riesgo de sangrado alto. **NO** usar terapia de puente periprocedimiento (clase I, nivel de evidencia B)
- Categoría D: riesgo tromboembólico intermedio y riesgo de sangrado bajo. **NO** usar terapia de puente (clase I, nivel de evidencia B).
- Categoría E: riesgo tromboembólico bajo y riesgo de sangrado bajo. **NO** terapia de puente (fig. 1).

Esquema perioperatorio con nuevos anticoagulantes

Los nuevos anticoagulantes (NACO) han adquirido gran importancia; cada vez más pacientes con fibrilación auricular no valvular son tratados con estos medicamentos que actúan como inhibidores directos de la trombina, en el caso de dabigatrán, e inhibidores del factor X, en el caso de rivaroxabán, apixabán y edoxabán. En comparación con warfarina, todos han demostrado no inferioridad en la protección del riesgo tromboembólico²⁰. La terapia de puente en los pacientes que reciben los NACO no está recomendada debido a la rapidez con la que se alcanza la concentración máxima sérica (C_{max}) y su corta vida media, en comparación con la warfarina²¹⁻²³ (tabla 5).

En los estudios de los NACO se ha observado la tasa de suspensión de la medicación para procedimientos invasivos quirúrgicos y no quirúrgicos. Para el dabigatrán, en el estudio RELY a la dosis de 110 mg cada 12 horas, un total de 1.487 pacientes y 1.546 pacientes en el grupo de dabigatrán 150 mg cada 12 horas suspendieron el tratamiento por procedimiento quirúrgico, lo que representa el 25% de los pacientes de cada brazo. El fármaco fue suspendido 24 horas antes del procedimiento para pacientes con riesgo bajo (depuración de creatinina > 50 ml/min) y 3-5 días en pacientes con riesgo alto (depuración de creatinina < 50 ml/min); la incidencia de sangrado mayor fue similar en los tres

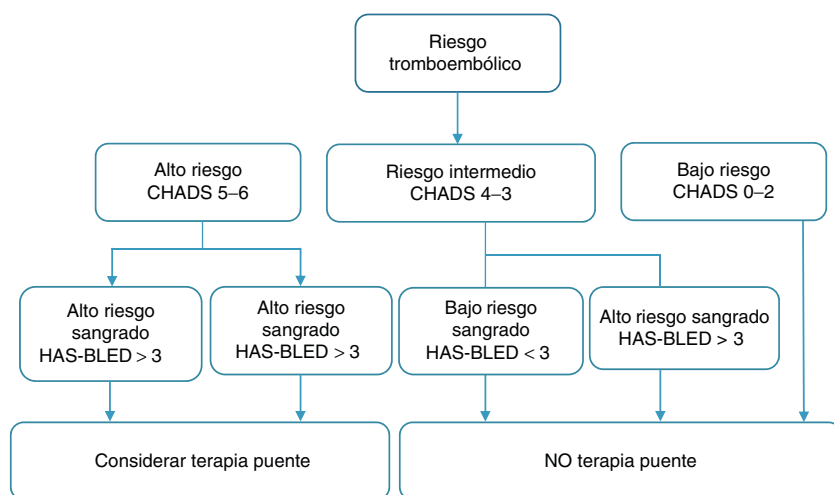


Figura 1 Esquema sugerido para periodo periprocedimiento en pacientes con fibrilación auricular que reciben warfarina.

Tabla 5 Resumen de los DOAC con antidotos

Antitrombótica	Objetivo	Acción	Duración	Excreción	Antídoto	Reversible
Warfarina	Vit K	24 horas	72-96 h	Hepática	FPC& VK	12-16 h
HBPM	Xa	4 horas	5-7 h	Hepática 60%	Protamina	Inmediato
				Renal 40%		
Rivaroxabán	Xa	2 a 4 h	24-48 h	Hepática 66%	Andexanet	Completa
				Renal 33%		
Apixabán	Xa	3-4h	24-48 h	Hepática 73%	Andexanet	Completa
				Renal 27%		
Dabigatrán	Trombina	0.5-2 h	24-96 h	Renal 80%	Idarucizumab	Completa
				Hepática 20%		
Edoxabán	Xa	1-2 h	24-48 h	Renal 50%	Andexanet	Completa

brazos del estudio (dabigatrán 110 mg 3,8%, dabigatrán 150 mg 5,1%, warfarina 4,6%); la presencia de tromboembolia sistémica fue 0,5% en cada grupo a 30 días del procedimiento²⁴.

En el estudio ROCKET, de 14.236 pacientes, 1.309 del grupo rivaroxabán vs. 1.688 del de warfarina, requirieron suspensión del medicamento por intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. Los procedimientos más frecuentes fueron los odontológicos, la colonoscopia y la endoscopia digestiva superior; la anticoagulación fue suspendida tres días o más antes del procedimiento en el 90% de los casos y la terapia puente se usó en 431 pacientes de los dos brazos; estos tenían un CHADS₂ de 3,52 vs. 3,40; $p=0,009$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de tromboembolia sistémica en los pacientes del grupo de rivaroxabán y warfarina (0,27 vs. 0,42%) ni en la tasa de sangrado mayor (0,99 vs. 0,97%) a 30 días del procedimiento.

En el ARISTOTLE, de 18.201 pacientes incluidos en el estudio, 5.439 fueron sometidos a procedimientos invasivos; el 89,8% fueron no mayores (sin anestesia general) y solo el 2,9% correspondió a cirugías urgentes. En el 62,1% del grupo de apixabán y en el 63,0% del grupo de warfarina se suspendió la medicación y solo el 11,7% de los pacientes de ambos brazos del grupo recibieron terapia puente. Para aquellos que no interrumpieron la terapia, la tasa de tromboembolia sistémica fue 0,35% en el grupo de apixabán y 0,57% en el de warfarina (OR 0,601; 0,322-1.120), mientras que el sangrado mayor fue 1,62% en el grupo de apixabán y 1,93% en el de warfarina (OR 0,846; 0,614-1.166). Para los procedimientos en los que se suspendió la terapia, la tasa de tromboembolia sistémica fue 0,31% para el grupo de apixabán y 0,35% para el de warfarina, en tanto que el sangrado mayor fue de 1,65% para apixabán y 1,26% para warfarina, de lo cual se deduce que no hubo diferencias ni en tromboembolia sistémica ni en sangrado mayor entre los grupos de suspensión de medicación y no suspensión del grupo de apixabán, pero sí más incidencia de sangrado mayor en el grupo de warfarina al suspender la terapia. A partir de estos hallazgos se desprende la seguridad de la no suspensión del apixabán en quienes serán sometidos a procedimientos considerados de bajo riesgo, como implante de marcapasos o aislamiento de venas pulmonares.

De otra parte, Ahmed et al. demostraron en un estudio retrospectivo que la no interrupción de warfarina fue superior a la interrupción programada con o sin terapia de puente en pacientes que serían sometidos a procedimientos de bajo

riesgo como implante de marcapasos o desfibriladores, lo cual se reflejó en disminución del hematoma del bolsillo del dispositivo y estancia hospitalaria. Tales hallazgos fueron similares a los del estudio de Tolosana et al. en una población cohorte en la que el 7,8% del grupo de terapia puente y el 8% del grupo de no interrupción, desarrollaron hematoma en el sitio de implante del dispositivo ($P=1$), pero se reportó mayor estancia hospitalaria para el grupo de terapia puente [media de 5 (4-7) vs. 2 (1-4) días; $p<0,001$]^{25,26}.

Grupos especiales

Los pacientes con válvula protésica y fibrilación auricular fueron excluidos en el estudio BRIDGE y son considerados de alto riesgo tromboembólico. El estudio canadiense PERIOP2, que está en etapa de reclutamiento de pacientes, planea incluir aquellos con prótesis valvulares para evaluar la terapia de puente; hasta entonces la evidencia se basará en consenso de expertos. En caso de riesgo tromboembólico alto y riesgo de sangrado bajo se recomienda la terapia puente; por el contrario, si el riesgo de sangrado es alto y el procedimiento es de bajo riesgo, una alternativa es la no interrupción de warfarina. Si el procedimiento es de alto riesgo se considera la terapia puente, conducta que será desvirtuada o confirmada por el estudio PERIOP2. Los pacientes multivalvulares seguirán siendo una incógnita debido a que fueron excluidos debido a su muy alto riesgo.

Conclusión

Cerca del 15 al 20% de los pacientes que reciben anticoagulación requieren interrupción de su tratamiento por procedimientos invasivos o quirúrgicos; en su mayoría, estos procedimientos se consideran de bajo riesgo. Los procedimientos urgentes ocupan menos del 3% en las estadísticas, con una proporción de sangrado periprocedimiento de hasta seis veces mayor que en procedimientos electivos. La terapia puente queda relegada a pacientes de alto riesgo tromboembólico con un nivel de evidencia C en espera de estudios prospectivos. En pacientes con riesgo tromboembólico intermedio y bajo, no se recomienda la terapia puente. Para los pacientes tratados con nuevos anticoagulantes no se recomienda terapia puente debido a su vida media corta y su rápida concentración máxima sérica (C_{max}). En el caso de dabigatrán se suspende la medicación 24-48 horas antes

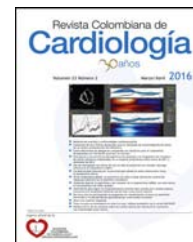
si el riesgo de sangrado es bajo y 72-96 horas antes si es alto o la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min; en el caso de rivaroxabán se recomienda suspender antes de las 24 horas, en tanto que en el caso del apixabán si se va a suspender la medicación, se recomienda hacerlo antes de 24 horas. En los pacientes de alto riesgo embólico y bajo riesgo de sangrado que irán a procedimientos de bajo riesgo, la terapia con apixabán se podría continuar durante el periodo periprocedimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-22.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
- January CT, Wann L, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:e199-267.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Kenneth W, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (27). *Circulation*. 2015;131:488-94.
- Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. 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.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. 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.
- Keogh C, Wallace E, Dillon C, et al. Validation of the CHADS₂ clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:528-38.
- Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, et al. Impact of the CHA₂DS₂-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012;125:603-6.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172-9.
- Suzuky T, Yamasaky T, Ogawa S, et al. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: results from the Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II Study). *Heart Rhythm*. 2011;8:1831-6.
- Claridge SB, Kanaganayagam GS, Kotecha T. Atrial fibrillation guidelines. Don't forget HASBLED score. *BMJ*. 2011;24:342.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-41.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th, Ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl, e326S-50S.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal*. 2013;34:2094-106.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
- Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs. warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;124:3692-8.
- Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging anticoagulation: *primum non nocere*. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1392-403.
- Ahmed I, Gertner E, Nelson WB, et al. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *HRTHM*. Elsevier Inc; 2010; 7(6):745-9.
- Tolosana JM, Berne P, Mont L, et al. Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events: oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin? A prospective randomized trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1880-4.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Utilidad de la automonitorización en el tratamiento de la terapia con warfarina**Usefulness of self-monitoring in warfarin therapy****Guillermo Mora-Pabón** ^{a,b,c,d}^a Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia^b Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia^c Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia^d Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

Introducción

Aunque la llegada de los anticoagulantes orales directos (DOAC, su sigla en inglés) es una realidad y ha cambiado el enfoque inicial del tratamiento y las complicaciones hemorrágicas en pacientes con fibrilación auricular, aún existen grupos de pacientes en quienes la warfarina sigue siendo la terapia de elección. Se incluyen aquellos con fibrilación auricular valvular (asociada a la estenosis mitral, prótesis valvulares mecánicas), insuficiencia renal con menos de 15 ml/kg de depuración de creatinina, o previamente bien controlados con warfarina. Las guías de manejo de fibrilación auricular aún recomiendan como una buena opción el inicio de warfarina (clase I, nivel de evidencia A) en el paciente con alto riesgo embólico¹.

Uno de los mayores inconvenientes del uso de warfarina es su interacción con los alimentos, otras medicaciones o estado intercurrente de otras enfermedades. Bien se sabe que muchas drogas pueden aumentar su efecto como antibióticos, diltiazem y antiarrítmicos comúnmente usados en fibrilación auricular como amiodarona o propafenona². Por otra parte, otras drogas como rifampicina, barbitúricos, fenitoína, etc. pueden disminuir su efecto. Los cambios en el consumo de comidas con altas concentraciones de

vitamina K (vegetales verdes) pueden revertir los efectos anticoagulantes³. Condiciones médicas como: diarrea, falla cardíaca, fiebre, hipertiroidismo y hepatopatías pueden potenciar el efecto de la warfarina². La eficacia de este medicamento y el riesgo de complicaciones hemorrágicas se relacionan con mantener un INR adecuado, el cual tiene un estrecho rango terapéutico⁴. Estos factores dificultan la selección de la dosis ideal de inicio, estabilización y mantenimiento de un efecto estable a largo término. Adicionalmente, está claro que el mantenimiento en el rango terapéutico del INR se traduce en mejores resultados tromboembólicos y hemorrágicos⁵.

Los sistemas de monitorización y el automanejo basado en estos resultados a cargo del propio paciente, pueden ofrecer ventajas sobre otras aproximaciones; en el primer caso el paciente determina su propio INR e informa al médico para definir cambios en la dosis. En el segundo, el paciente no solo determina su INR sino que hace el ajuste de la dosis de warfarina a partir de unos límites dados con antelación⁶. Esta forma de manejo ha surgido de los resultados de automonitorización de la glicemia y del cambio en las dosis de insulina, que han ido avanzando con gran éxito.

El uso de estos sistemas puede facilitar el suministro de warfarina en pacientes con dificultades para asistir a una clínica de anticoagulación e igualmente puede incrementar el número de veces que se determina el INR. Se ha encontrado que la frecuencia de la realización del INR es un factor

Correo electrónico: gmorap@unal.edu.co<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.012>0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

predictivo positivo para mantenerlo en rango terapéutico⁵. Incluso, hay evidencia de que puede relacionarse con menores complicaciones.

La mayoría de pacientes anticoagulados con warfarina son tratados por sus propios médicos; no hay programas organizados de educación o seguimiento y hay pocos estudios que evalúen los resultados clínicos de estas poblaciones. Una guía que resumió cuatro series, encontró en 1.772 pacientes (2.293 paciente/año) un 7-8% pacientes/año con complicaciones hemorrágicas mayores, de las cuales 0,9 eran fatales y 8,1% pacientes/año con eventos tromboembólicos y 15% pacientes/año con algún evento serio⁷.

La aparición de las clínicas de anticoagulación mejoró los resultados clínicos al mantener un mayor tiempo en rango terapéutico (TRT), al disminuir fenómenos trombóticos y hemorrágicos, y llevar así a una mejor relación costo-efectividad del tratamiento. Los estudios observacionales que se resumen en esta guía, muestran 13.475 casos (18.960 pacientes/año de seguimiento), 2,8% pacientes/año de eventos hemorrágicos mayores (0,39 fatales) y 2,6% pacientes/año de eventos trombóticos⁷. Cuando se evalúan estudios que comparan el cuidado usual con el de las clínicas de anticoagulación, se evidencia con claridad la superioridad de estas últimas, llegando en la mayoría de casos a 0 fatalidades, entre 0 y 3,9% eventos hemorrágicos pacientes/año y entre 0 y 3,5% de eventos trombóticos⁸⁻¹¹.

Los dispositivos para determinar el INR en forma ambulatoria se basan en la detección del coágulo usando tromboplastina como iniciador del mismo. Éstos han sido probados en diferentes escenarios y han demostrado exactitud y precisión¹².

Los estudios que comparan la automonitorización con el cuidado usual, muestran una mejoría marcada en términos de TRT o eventos adversos. Los valores de TRT con la automonitorización oscilan entre un 57 y un 92%^{13,14}, en tanto que los resultados del cuidado usual son cercanos al 34 y 62,5%. Los estudios que comparan la automonitorización y la autoterapia (modificación de la dosis de warfarina por el paciente de acuerdo con el resultado del INR), indican que el TRT oscila entre 56 y 93%^{15,16}, mientras que el cuidado usual está alrededor del 33%. De igual forma, las complicaciones hemorrágicas fueron más comunes en el cuidado usual (2,2-12% vs. 0-6,3%), así como lo fueron también los eventos trombóticos (3,6-13% vs. 0,9-9%)⁷. Recientemente, se publicó el resultado de una cohorte suiza de 1.140 pacientes (5.819 pacientes/año) en automonitorización seguidos en promedio por 4,3 años. La frecuencia de eventos trombóticos fue de 0,4 (95%IC 0,2-0,6) y la de eventos hemorrágicos 1,1 (95%IC 0,9-1,5) por 100 pacientes/año¹⁷. En conclusión, la automonitorización se asocia con mejores resultados clínicos que el cuidado usual.

Cuando se compara la automonitorización con el tratamiento de pacientes en clínicas de anticoagulación, los resultados muestran que son tan buenos o en ocasiones mejores con la primera. Así mismo, señalan que el TRT en clínicas de anticoagulación oscila entre 65 y 80%^{18,19}, mientras que con el autocuidado están entre 55 y 93%. Las complicaciones hemorrágicas estuvieron entre 0,4% para el autocuidado y 0 para las clínicas de anticoagulación. Por otra parte, los eventos embólicos rondaron el 0 y el 16% (pacientes/año) en las clínicas de anticoagulación y el 0%

en los pacientes de automonitorización⁷. Aunque algunos de estos estudios fueron aleatorios, ninguno se designó claramente para definir cuál era la mejor estrategia de manejo ni controlaron correctamente variables de confusión como frecuencia de monitorización, cumplimiento, tipo de dispositivo usado o grado de educación del paciente.

Recientemente, un estudio japonés evaluó la automonitorización en pacientes que asistían a clínicas de anticoagulación y el TRT 12 meses antes y después del inicio de esta. En 148 pacientes se observó mayor TRT con la introducción de la automonitorización ($51,9 \pm 33\%$ vs. $69,3 \pm 26,3\%$ $p < 0,001$). El efecto fue mayor en aquellos que tenían $TRT < 70\%$ antes de la intervención. Los cambios fueron más notorios en los valores por debajo del INR terapéutico ($44,4 \pm 34,4\%$ vs. $27,4 \pm 27,6\%$ $p < 0,0001$) que en aquellos por encima de este ($3,7 \pm 10,6\%$ vs. $3,3 \pm 6,3\%$ $p = 0,73$)²⁰. Sin embargo, la automonitorización no ha demostrado ser útil cuando se compara con clínicas de anticoagulación de alta calidad. Un estudio aleatorizado cotejó la automonitorización en 2.922 pacientes una vez a la semana o la monitorización una vez al mes en clínica de anticoagulación. Se siguieron entre 2 y 4,75 años (8.730 pacientes/año). Aunque hubo mayor TRT en la auto-monitorización no se registraron diferencias en el tiempo del primer evento trombótico, sangrado mayor o muerte²¹. Finalmente, una revisión sistemática encontró que la automonitorización y el automanejo de acuerdo con la automonitorización, pueden mejorar la calidad de la anticoagulación, con reducción en el RR 0,5 (IC 95% 0,36-0,6) para eventos embólicos y de 0,64 (IC 95% 0,46-0,89) para todas las causas de mortalidad. No hubo aumento en los eventos adversos, pero solo la mitad de los pacientes acepta este manejo ya sea por rechazo, exclusión por su médico de cabecera o inhabilidad para completar el entrenamiento²².

Así mismo, es importante conocer la exactitud de estas pruebas. En un estudio de 1.009 pacientes, el coeficiente de correlación global fue de 0,95 para CoaguCheck XS plus y de 0,88 para INRatio PT (los dos sistemas existentes en el país). Para $INR < 2$ el coeficiente fue 0,92 y 0,81 respectivamente. Finalmente, con rangos de $INR > 3$, la correlación fue de 0,8 para CoaguCheck xs plus y de 0,54 para INRatio PT monitor²³. Otro estudio con 4.326 pacientes no encontró diferencias entre CoaguCheck xs o INRatio 2²⁴.

Como hallazgo importante, los pacientes que están con automonitorización tienen mejoría en su calidad de vida. Un estudio encontró que los pacientes preferían esta opción por menor tiempo de espera, menos dolor y necesidad de sangre, así como por resultados más rápidos²⁵.

Al analizar la costo-efectividad de esta intervención existe información importante. Lo primero que se debe tener en mente es el costo de una anticoagulación subóptima. En un estudio económico sobre 2,3 millones de estadounidenses con fibrilación auricular, se determinó que si el 50% de quienes reciben warfarina estuvieran bien tratados, se prevendrían 9.852 eventos embólicos y se ahorrarían 13.000 millones de dólares²⁶. Sin embargo, los diferentes sistemas de salud no cubren los coagulómetros debido al costo de los aparatos y las tiras, al igual que del personal que entrena los pacientes. En un subestudio del GELIA²⁷ se encontró reducción de los costos asociados a un 30% de minimización de complicaciones graves y a un 20% de

eventos hemorrágicos intracraneales letales observados con la automonitorización. El costo fue de 52.000 euros por año de vida ganado. Un estudio en el Reino Unido encontró que sobre 10 años de automonitorización se ahorrarían 1.187 libras esterlinas por persona tratada; en sus cálculos, si el sistema de salud comprara el coagulómetro, el costo del mismo se salvaría al final del segundo año de tratamiento, considerándose costo-efectivo. Recientemente se publicó una revisión sistemática de la automonitorización con evaluación económica, en la que se identificaron 26 estudios aleatorizados con 8.763 pacientes, la mayoría con CoaguCheck XS y S, y se determinó que la intervención es costo-efectiva si la automonitorización disminuye eventos trombóticos²⁸.

Aunque la mayoría de estudios han comparado automonitorización con tratamiento estándar o en clínicas de anticoagulación con warfarina, un estudio hizo una comparación indirecta con dabigatrán y encontró resultados similares entre los dos grupos en cuanto a trombosis, sangrado y muerte²⁹. Pese a ello, conviene tener en cuenta las limitaciones de este tipo de estudios.

No existe consenso sobre cuáles son los pacientes que pueden ser seleccionados para automonitorización/autotratamiento. Puede considerarse, no obstante, el éxito del programa de entrenamiento del estudio SMART³⁰. Los pacientes podían ingresar al programa solo después de al menos doce meses de anticoagulación, tener el deseo (o de su cuidador) de participar en el programa de entrenamiento y aprobarlo. Más o menos un 75% de las personas aprobó esta fase; se resalta que en otro estudio solo lo hizo un 50%³¹.

El programa del entrenamiento incluía aspectos teóricos de la anticoagulación, como monitorizar, frecuencia de la monitorización, problemas con esta monitorización, interacción de anticoagulantes con otras medicaciones, influencia de la nutrición, el alcohol y enfermedades intercurrentes en la anticoagulación, reconocimiento de complicaciones y concepto de INR objetivo e importancia de mantenerlo dentro del 0,5 del objetivo. Las sesiones prácticas incluían manipulación del coagulómetro, práctica de un test de coagulación, realizar un procedimiento de punción del dedo e identificar posibles fuentes de error y riesgo de resultados. Recientemente, un pequeño estudio de educación para automonitorización demostró la factibilidad del entrenamiento y el alto nivel de comodidad de los pacientes³².

Precisamente, los profesionales de la salud que entrenan a los pacientes para automonitorización, deben ser entrenados en estos temas. En los programas actuales este entrenamiento dura un día e incluye aspectos teóricos y farmacéuticos de los anticoagulantes, uso del equipo y una sesión práctica³³. Los centros de entrenamiento deben estar disponibles para consultas del paciente y monitorizar uno a tres resultados del INR al mes. Aunque no hay claridad en el número de pacientes que se entrenan por sesión, la experiencia alemana sugiere un número reducido (3-5 pacientes)⁷. Por otra parte, para proveer garantías metodológicas y de funcionamiento, los coagulómetros se evalúan al menos una vez al año.

Para finalizar, es importante resaltar que la automonitorización está claramente indicada en diferentes guías internacionales de manejo ambulatorio del paciente anticoagulado^{2,7,34}.

Recomendaciones

Clase I

- La automonitorización está indicada en pacientes (o su cuidador) altamente motivados que han aprobado el entrenamiento y que no pueden asistir a clínicas de anticoagulación (nivel de evidencia B).

Clase II A

La automonitorización puede recomendarse en pacientes (o su cuidador) altamente motivados que han aprobado el entrenamiento como alternativa a una clínica de anticoagulación (nivel de evidencia A).

Clase III

- La automonitorización no está indicada en pacientes (o cuidadores) que por problemas visuales, motrices o mentales, no puedan manipular o interpretar los resultados del coagulómetro.
- La automonitorización no está indicada en pacientes (o cuidadores) que no estén motivados para ello.

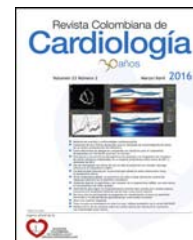
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. January C, Wam S, Alpert J, et al., 2014 AHA/ACCI HRS. Guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246-80.
2. Wigle P, Hfin B. Update guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician*. 2013;87:556-66.
3. Nutescu E, Chuatrisora I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:326-43.
4. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287:1690-8.
5. Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patients self-management. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;9:283-92.
6. Cosmi B, Palaren G, Mora, et al. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose study on home use portable prothrombin time monitor. *Haematologica*. 2000;85:826-31.
7. Ansell J, Jacobson A, Levy J, et al. Guidelines for implementation of patients self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2005;99:37-45.
8. Garabedian-Ruffalo SM, Gray AR, Sax MJ, et al. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm*. 1985;42:304-8.
9. Cortelazzo S, Emazzi G, Vieron P, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart

- value prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost.* 1993;69:316–20.
10. Wilt VM, Gums JG, Ahmed OL, et al. Pharmacy operated anticoagulation service: improved outcomes in patients on warfarin. *Pharmacotherapy.* 1995;15:732–79.
 11. Chiquette L, Amato ME, Bussey HL. Comparison of anticoagulation clinic and usual medical care anticoagulation control, patient outcomes and health care costs. *Arch Intern Med.* 1998;158:1641–7.
 12. Vander Besselaar AM. A comparison of INRs determined with a whole blood prothrombin time device and two international reference preparations for thromboplastin. *Thromb Haemost.* 2000;84:410–2.
 13. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. Improvement of prognosis by home prothrombin estimation in patients with life-long anticoagulant therapy. *Eur Heart J.* 1996;17Suppl:230.
 14. Sawick PT, For the working Group for the Study of Patient Self-management of oral Anticoagulation. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281:145–50.
 15. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. *Ann Med.* 1989;111:730–7.
 16. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:687–95.
 17. Nagler M, Bachman LM, Schmid P, et al. Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in every day practice: efficacy and safety in a nationwide long-term prospective cohort study. *PLoS One.* 2014;9:e 95761.
 18. Kaatz S, Elston-Lafata J, Gooldy S. Anticoagulation therapy home and office monitoring evaluation study. *J Thromb Thrombolysis.* 2001;12:111.
 19. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, et al. A prospective controlled trial comparing weekly self- testing and self – dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemest.* 2000;83:661–5.
 20. Okuyama Y, Matsuo M, Matsuo H, et al. Introduction of point-of-care testing in Japanese outpatient clinics is associated with improvement in time in therapeutic range in anticoagulant-treated patients. *Circ J.* 2014;78:1342–8.
 21. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Eng J Med.* 2010;363:1608–20.
 22. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD003839.
 23. Menenghelo ZM, Barroso CM, Lipopace IL, Cora AP. Comparison of the International normalized ratio levels obtained by portable coagulometer and laboratory in a clinic specializing in oral anticoagulation. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:536–43.
 24. Brouwer JL, Stovelaar H, Sucker C. The clinical impact of different coagulometers on patient outcomes. *Adv Ther.* 2014;31:639–56.
 25. Thompson AN, Ragucci KR, Fermo D, Whitley HP. Evaluation of patients perceptions and outcomes related to anticoagulation point-of-care testing in ambulatory care clinics. *Pharm Pract.* 2009;4:213–7.
 26. Caro JJ. An economic model of stroke in atrial fibrillation: the cost of suboptimal oral anticoagulation. *Am J Manag Care.* 2004;10Suppl14:451–8.
 27. Muller E, Bergemann R, The GELIA study group. Economic analysis of bleeding in thromboembolic sequelae after heart valve replacement (GELIA 7). *Eur Heart J.* 2001; 3 Suppl Q:Q 65–69.
 28. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care tests (Coagucheck system, INRatio 2 PT/INR monitor and Protime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economical evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19:1–172.
 29. Alfonso-Coello P, Zhou Q, Guyatt G. Home-monitoring of oral anticoagulation vs. dabigatran. An indirect comparison. *Thromb Haemost.* 2012;108:647–53.
 30. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, et al. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol.* 2002;55:845–9.
 31. Blomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Int Med.* 2011;154:472–82.
 32. Jenner KM, Simmons BJ, Delate T, et al. An education program for patient self-management of warfarin. *Perm J.* 2015;19:33–8.
 33. Ansell J, Becker D, Andreww, et al. Accurate and precise prothrombin time measurement in a multicenter anticoagulation trial employing patient self-testing. *Blood.* 1995; 86Suppl: 864a.
 34. Jennings I, Kitchen D, Keeling D, et al., On behalf of the BCSH Committee. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists: guidance from the British Committee for Standars in Haematology. *Br J Haemt.* 2014;167:600–7.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Anticoagulantes orales directos para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular no valvular**Direct oral anticoagulants for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation**

Mauricio Duque-Ramírez^{a,b,c,*}, Juan Carlos Díaz-Martínez^{a,b,c},
Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal^{a,b,c,d}, Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,e,f},
Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,b,c} y William Uribe-Arango^{a,b,f}

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

^c Servicio de Electrofisiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^d Clínica del Rosario, Medellín, Colombia

^e Clínica Somer, Rionegro, Colombia

^f Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia prevalente más común en el mundo y en vista de que afecta principalmente a personas de edad avanzada se espera que su prevalencia aumente a medida que la población envejece¹. Adicionalmente, es una causa importante de morbilidad y mortalidad, consultas a urgencias y aumento del uso de los sistemas de salud y buena parte de estos costos se asocian con el incremento en el riesgo de ataques cerebro-vasculares. Desde la década de 1970, por medio de la cohorte de Framingham, se logró demostrar que la presencia de fibrilación auricular aumenta cinco veces el riesgo de sufrir un ataque cerebro-vascular^{1,2}, y que este fenómeno está estrechamente relacionado con diversos factores, entre ellos la edad

y patologías que son más comunes en la población que envejece (hipertensión arterial, diabetes mellitus, falla cardíaca, enfermedad vascular)^{3,4}. Estudios realizados a finales de la década de los 80 y principios de los 90, lograron demostrar el beneficio de la warfarina en el manejo de pacientes con fibrilación auricular para disminuir de manera significativa el riesgo de embolia, llegando a convertirse en el estándar de manejo^{5–9}. Pese a las dificultades para mantener el INR en un rango estrecho (entre 2 y 3) debido a sus múltiples interacciones medicamentosas y alimenticias, aún en grupos especializados el tiempo en rango terapéutico (TRT) es apenas del 60%¹⁰. La aparición de nuevos anticoagulantes orales directos (NACO) basados en la inhibición de la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán) amplía las opciones terapéuticas para millones de pacientes con fibrilación auricular no valvular.

En esta sección se revisan las propiedades farmacológicas y farmacodinámicas de los NACO disponibles en el mercado mundial en la actualidad (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

y edoxabán) y se brindan recomendaciones respecto a su uso apropiado seguidas por niveles de evidencia. Los fármacos se presentan en el orden en el cual fueron publicados los estudios que avalan su uso en fibrilación auricular y de ninguna manera el orden de presentación denota una preferencia por alguno de los medicamentos. La correcta selección del fármaco es una decisión que atañe al médico tratante basado en la mejor evidencia disponible y la situación clínica de cada paciente.

Dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato y sus glucurónidos acílicos son inhibidores competitivos directos y altamente selectivos de la trombina, la cual desempeña un papel mayor en la cascada de la coagulación y en el desarrollo de trombos, sin efecto sobre otros agentes estimulantes de plaquetas como el ácido araquidónico, el colágeno o el difosfato de adenosina¹¹. No obstante, dado su efecto sobre la trombina el dabigatrán se asocia con un efecto inhibitorio más potente en la agregación plaquetaria que los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán y apixabán). La forma oral (dabigatrán etexilato) es por sí misma fisiológicamente inactiva, siendo una prodroga del dabigatrán, la porción activa en el plasma¹¹. Después de una dosis oral, el dabigatrán etexilato se metaboliza en forma rápida y completa (catalizado por carboxilesterasas microsomales) a través de dos intermediarios (BIRB 951 y BIRB 1087) a dabigatrán, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 6,5%; la coadministración de dabigatrán etexilato con las comidas retrasa, pero no tiene ningún efecto en la absorción final del medicamento. El máximo efecto anticoagulante ocurre 90 a 120 minutos después de la administración del dabigatrán etexilato y los efectos son aún discernibles al final de un periodo entre 8 y 17 horas de la prescripción¹². El dabigatrán se distribuye moderadamente a nivel tisular, con un volumen de 60-70 L. Aproximadamente el 35% del dabigatrán se encuentra ligado a proteínas plasmáticas. Es eliminado primariamente por vía renal (80%) y vía heces (5%). La concentración de dabigatrán es elevada en ancianos en comparación con jóvenes, incremento que está correlacionado con la reducción en la depuración de creatinina asociada con la edad. El daño hepático moderado no parece tener impacto clínico significativo en los parámetros farmacocinéticos de dabigatrán. El perfil farmacocinético del dabigatrán etexilato ha sido estudiado en voluntarios sanos, pacientes con fibrilación auricular, y/o con daño hepático y/o renal¹³. Los pacientes con fibrilación auricular demuestran un perfil farmacocinético similar a aquel observado en voluntarios sanos, con un estado estable del medicamento obtenido a los cuatro días de iniciada la administración del mismo. Fue el primer DOAC aprobado en los Estados Unidos, Europa y Colombia para uso en fibrilación auricular.

No es un inhibidor o inductor del citocromo P 450, pero sí es sustrato para el transportador de glicoproteína P, de tal manera que medicamentos como ketoconazol, verapamilo, amiodarona, quinidina y claritromicina pueden alterar su farmacocinética y aumentar la concentración del fármaco. El incremento en la concentración de dabigatrán inducido por amiodarona es mitigado por el aumento en el aclaramiento renal¹⁴.

Eficacia terapéutica para la prevención de ataque cerebro-vascular y embolia sistémica en fibrilación auricular

Ha sido investigada en distintos estudios multicéntricos, aleatorizados, parcialmente ciegos, controlados contra warfarina: PETRO (fase II) y RE-LY (fase III).

Estudio PETRO¹⁵

Los participantes recibieron warfarina (INR 2 - 3) sola o dabigatrán etexilato 50, 150, 300 mg dos veces al día (solo) o con ácido acetil salicílico (ASA) 81 - 325 mg una vez al día por 12 semanas (n=502). Aquellos que recibieron la dosis de 300 mg dos veces al día tuvieron mayor sangrado mientras que los que recibieron la dosis de 150 mg una vez al día tuvieron mayor tasa de eventos embólicos. Fueron cambiados a 300 mg una vez al día y 150 mg dos veces al día, disminuyéndose así la tasa de eventos adversos.

Estudio RE-LY¹⁶

Un total de 18.113 pacientes con fibrilación auricular y alto riesgo de embolia fueron aleatorizados a warfarina (INR 2 - 3) vs. dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día, por un periodo de dos años; se consideraron en alto riesgo embólico los pacientes mayores de 75 años o entre 65 y 74 años con diabetes, enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial, historia de ataque cerebro-vascular previo o isquemia cerebral transitoria, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 40% o clase funcional NYHA II. Se excluyeron pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml por minuto o enfermedad hepática activa. El punto final primario fue la incidencia de ataque cerebro-vascular o embolia sistémica. Se demostró la no inferioridad de las dosis de 110 y 150 mg de dabigatrán etexilato respecto a la warfarina, con la dosis de 150 mg dos veces al día, siendo esta significativamente superior para prevenir ataque cerebro-vascular y embolia sistémica que la warfarina. La dosis de 110 mg dos veces al día no demostró diferencia respecto a la warfarina en este punto. El beneficio clínico (compuesto de la incidencia de ataque cerebro-vascular, embolia sistémica o pulmonar, infarto al miocardio y muerte) fue superior con dabigatrán a la dosis de 150 mg dos veces al día. En este estudio no hubo diferencias en cuanto a incidencia de sangrado mayor (reducción > 50 g/L de hemoglobina o necesidad de transfusión > 4 unidades de sangre) con dosis de 150 mg dos veces al día vs. warfarina para un INR de 2 - 3, pero sí más episodios de sangrado gastrointestinal¹⁷. La dosis de 110 mg dos veces al día tiene menor incidencia de sangrado que la de 150 mg dos veces al día o warfarina.

Tolerabilidad

A la dosis usual de 110 o 150 mg dos veces al día, la única diferencia según los estudios RE-LY y PETRO fue la dispepsia (mayor con dabigatrán etexilato que con warfarina). Las reacciones de hipersensibilidad fueron infrecuentes (0,1%), en tanto que se registró un 35% de reacciones adversas gastrointestinales. No hubo diferencia en cuanto a hepatotoxicidad comparado con warfarina.

Consideraciones farmacoeconómicas

En el estudio de costo-efectividad de dabigatrán vs. warfarina realizado en Colombia, los pacientes tratados con dabigatrán 150 y 110 mg ganaron en promedio 0,37 y 0,23 años de vida respectivamente, o 0,55 y 0,43 años de vida ajustados por calidad (QALY, su sigla en inglés)¹⁸. La razón de costo-efectividad incremental para dabigatrán 150 mg fue \$23.078.506 por QALY ganado, mientras que para la dosis de 110 mg fue de \$34.186.731, cifras que indican que los resultados de la evaluación de costo-efectividad de dabigatrán en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular en Colombia muestran un incremento de los QALY ganados con dabigatrán para los dos regímenes de dosificación disponibles (150 y 110 mg), en comparación con warfarina. Esta ganancia en QALY es atribuible a la disminución de la incidencia de desenlaces clínicos adversos, tanto mortales como discapacitantes, y por ende a un aumento de la sobrevida y calidad de vida de los pacientes con fibrilación auricular. Por tanto, dabigatrán (ambas dosis), comparado con warfarina, es una alternativa costo-efectiva para el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular en Colombia.

Dosis y administración

Se recomienda una dosis oral de 150 mg dos veces al día en pacientes con depuración de creatinina > 30 mL/min y de 75 mg dos veces al día (solo en los Estados Unidos) en pacientes con depuración de creatinina (CrCl, su sigla en inglés) entre 15 - 30 mL/min; no se sugiere su uso cuando es menor de 15 mL/min. En pacientes mayores de 80 años, se debe disminuir la dosis a 110 mg dos veces al día. No hay diferencias claras en cuanto al nivel de recomendación acerca del uso de dabigatrán si se trata de prevención primaria o secundaria o de acuerdo con el tiempo de duración de la fibrilación auricular (paroxística, persistente, permanente), así que las dosis utilizadas deben ser las mismas.

Recomendaciones

1. Dabigatrán (o cualquier otro NACO) está indicado para la prevención primaria o secundaria de ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular con alto riesgo de cardioembolia ($\text{CHADS}_2 \geq 1$ o $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 1$) (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
2. En pacientes menores de 80 años, la dosis de dabigatrán es de 150 mg VO cada 12 horas; en pacientes ≥ 80 años se recomienda utilizar una dosis de 110 mg VO cada 12 horas (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
3. En pacientes con alto riesgo de sangrado (definido como un puntaje de HAS-BLED ≥ 3) se puede considerar reducir la dosis de dabigatrán a 110 mg VO cada 12 horas (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C).
4. En pacientes con fibrilación auricular no valvular y enfermedad renal crónica estadio V o en terapia dialítica, no debe administrarse dabigatrán. En estos casos se prefiere el uso de warfarina (recomendación clase III, nivel de evidencia C).

Rivaroxabán

Al igual que los demás inhibidores del factor Xa (apixabán, edoxabán, betrixabán), evita el paso de protrombina a trombina. Es un inhibidor selectivo del factor Xa que no requiere la antitrombina como cofactor y ejerce efecto en el factor Xa libre, en el que se encuentra adherido al trombo y en el del complejo protrombinasa^{19,20}.

Propiedades farmacocinéticas

El efecto pico es de 2 a 4 horas posingesta, con una vida media de eliminación de 5-9 horas; aumenta hasta 13 horas en ancianos, no es afectado por los antiácidos y su absorción se eleva al consumirse con los alimentos. Su biodisponibilidad es del 66% y aumenta con los alimentos al 80%. Dos tercios del medicamento tienen metabolismo hepático mediante oxidación vía citocromos e hidrólisis y hasta el 70% es de eliminación renal. El 30-33% de la dosis administrada es excretada por el riñón como sustancia activa sin variación en la orina, principalmente por secreción renal activa. Las otras dos terceras partes experimentan degradación metabólica, y la mitad (33% de la dosis total) es eliminada de forma inactiva por el riñón, mientras que la otra mitad es eliminada por la vía hepatobiliar.

Interacciones farmacológicas

La interacción con los inhibidores de la CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina): puede aumentar el área bajo la curva²¹ y con los inductores de la CYP3A4 (rifampicina) disminuye el AUC. El rivaroxabán es sustrato de la glicoproteína P, por lo tanto se debe vigilar la interacción con medicamentos inhibidores como: amiodarona, dronedarona, verapamilo y con inductores como la rifampicina. Debido a la necesidad potencial de ajuste de dosis, debe usarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina entre 15 y 50 mL.

Eficacia terapéutica para la prevención del ataque cerebro-vascular y la embolia sistémica en fibrilación auricular

El estudio ROCKET AF evaluó la eficacia y seguridad de rivaroxabán comparado con warfarina para la prevención de embolia en pacientes con fibrilación auricular no valvular²². Cerca del 90% de los pacientes evaluados tenían un puntaje de $\text{CHADS}_2 \geq 3$. El estudio demostró la no inferioridad respecto a warfarina para la prevención del ataque cerebro-vascular y embolia sistémica, sin lograr demostrar superioridad en el análisis por intención de tratar. En el desenlace de seguridad hubo una tasa menor de sangrado intracerebral y hemorragias fatales, las cuales fueron estadísticamente significativas ($p=0,02$ y $0,003$, respectivamente). Sin embargo, con base en los análisis preclínicos la FDA aprobó el uso de rivaroxabán con precaución en pacientes con depuración de creatinina entre 15 y 30.

Estudios que evalúan pacientes de la práctica clínica cotidiana han reproducido los resultados de los estudios clínicos.

El RELIEF, un estudio retrospectivo llevado a cabo en Alemania, evaluó un desenlace combinado de eventos isquémicos y hemorrágicos, y halló menor incidencia en los pacientes anticoagulados con rivaroxabán que en aquellos anticoagulados con warfarina²³.

En estudios prospectivos observacionales en pacientes de la práctica clínica cotidiana como el reciente estudio XANTUS, los datos de seguridad y eficacia fueron menores que en el ROCKET, con tasas de sangrado y embolia de 2,1 vs. 3,6 y de 0,8 vs. 2,1 respectivamente. Es importante resaltar que en este estudio, los médicos tratantes decidieron anticoagular con rivaroxabán a pacientes con menos riesgo según la escala de CHADS comparado con ROCKET (2 vs. 3,6 respectivamente)²⁴.

Según datos del registro Dresden, la adherencia y persistencia de los pacientes anticoagulados con rivaroxabán fueron estadísticamente mejores que en aquellos anticoagulados con dabigatrán y warfarina³⁰.

Indicaciones

Prevención primaria de ataque cerebro-vascular cardioembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Las recomendaciones para anticoagulación difieren en su nivel de recomendación de acuerdo con las guías analizadas. Para americanos²⁵ y canadienses²⁶, se sugiere anticoagulación en pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2 \geq 1$ o $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ con recomendaciones clase I. Para los europeos²⁷, la anticoagulación en pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ tiene recomendación tipo I, mientras que la anticoagulación en pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ tiene recomendación IIa. La dosis de rivaroxabán para la prevención de embolia en fibrilación auricular (de acuerdo con los resultados del ROCKET) es de 20 mg al día, ajustada a 15 mg en pacientes con CrCl 30-49 mL/min. En el ROCKET AF no se evaluaron pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 o 5. Sin embargo, con base en los análisis preclínicos la FDA aprobó el uso de rivaroxabán con precaución en pacientes con depuración de creatinina entre 15 y 30, en tanto que no está indicado en aquellos con depuración de creatinina menor de 15. La edad como criterio aislado no debe utilizarse para modificar la dosis del medicamento. Un subanálisis del ROCKET AF²⁸ encontró que la eficacia y seguridad del rivaroxabán es comparable con warfarina entre los pacientes mayores y menores de 75 años, con mayores tasas de sangrado gastrointestinal.

El rivaroxabán a dosis de 20 mg día está indicado para la prevención primaria del ataque cerebro-vascular en pacientes con alto riesgo de cardioembolia ($\text{CHA}_2\text{DS}_2 \geq 1$ o $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$). Las guías americanas sugieren warfarina o NACO como opciones equivalentes²⁵, y las guías europeas los sugieren como opciones equivalentes en pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ ²⁷. Las guías canadienses proponen los nuevos anticoagulantes orales (NACO) sobre la warfarina en pacientes con $\text{CHA}_2\text{DS}_2 \geq 1$ ²⁶. Dado que no existen comparaciones directas entre los NACO, la selección del medicamento debe individualizarse teniendo en cuenta factores de riesgo, comorbilidades, costos, tolerabilidad, interacciones, función renal, entre otros.

Recomendación

1. Se sugiere el uso de rivaroxabán (o cualquier otro NACO) en el manejo de pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención primaria o secundaria de embolia cerebral (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
2. La dosis de rivaroxabán es de 20 mg VO cada 24 horas. Se sugiere el uso de una dosis ajustada de rivaroxabán de 15 mg cada 24 horas en pacientes con compromiso moderado de la función renal, definida como CrCl 30-49 mL/min (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C).
3. En pacientes con fibrilación auricular no valvular y enfermedad renal crónica estadio V o en terapia dialítica, no debe administrarse rivaroxabán. En estos casos se sugiere el uso de warfarina ajustada para un INR de 2-3 (recomendación clase III, nivel de evidencia C).

Apixabán

Es un inhibidor selectivo del factor Xa, que tiene efecto tanto en el factor Xa libre en plasma como en el que se encuentra unido al complejo protrombinasa presente en la superficie del trombo en formación. Mediante la inhibición del factor Xa, disminuye en modo logarítmico la formación de trombina y por consiguiente la del trombo (la inhibición de una molécula de factor Xa tiene como consecuencia la inhibición en la generación de 1.000 moléculas de trombina). Es responsable de la inhibición plaquetaria en forma indirecta al reducir los niveles de trombina y la activación plaquetaria mediada por ésta. El apixabán se une de forma directa al factor Xa presente en el coágulo en formación, generando una inhibición reversible de la activación plaquetaria y del coágulo de fibrina en formación²⁹⁻³³. La biodisponibilidad del apixabán es cercana al 50% en individuos sanos, y no se ve afectada por la alimentación, el género o la raza^{32,34}. Alcanza una concentración máxima en sangre entre 3 y 4 horas después de su administración por vía oral, una vida media de 8 a 15 horas y una tasa de unión a proteínas del 87%. Sufre escasa transformación metabólica y su eliminación sin cambios es cercana al 70, por vías de predominio hepático; solo un 27% se excreta por vía renal³¹. Cerca de un 30% del medicamento sufre algún grado de transformación mediante el sistema de los citocromos (CYP3A4 / 5 y en menor medida por CYP1A2 y CYP2J2), sin que esto signifique que esta molécula tenga un rol en la inducción o inhibición del citocromo P450. En términos generales, la función renal altera poco los parámetros farmacocinéticos de la molécula. Solo en individuos con depuración de creatinina menor de 30 mL/min se puede aumentar hasta en un 44% el área bajo la curva de concentración del medicamento, de ahí que sea posible que se presente un aumento en la exposición al fármaco en este grupo.

Con base en el concepto previo y la no inclusión en los estudios clínicos fase III de pacientes con depuración menor de 15 mL/min y otros de 30 mL/min o que estén en programas de terapia de reemplazo renal, esta molécula no está indicada para su uso en pacientes con insuficiencia renal estadio IV o V o depuración menor a 15 mL/min.

Las condiciones extremas de peso (>120 kg o menor de 50 kg) reducen o incrementan respectivamente la concentración del medicamento y deben tenerse en cuenta al formular la dosis; adicionalmente, se demostró que los volúmenes de distribución se afectan con la edad y generan así mayor concentración del medicamento en pacientes de más de 80 años. De lo anterior se deriva la reducción en la dosis en un 50% en los estudios AVERROES y ARISTOTLE^{7,8}, en pacientes que cumplieran al menos dos de las siguientes condiciones: peso menor a 60 kg, edad mayor a 80 años o creatinina mayor a 1,5 mg/dl.

Los inhibidores del factor Xa pueden modificar en forma sutil los valores de tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT) en diferente proporción. El PTT no puede usarse para evaluación del efecto antitrombótico debido a su escasa modificación y amplia variabilidad de acuerdo con el tipo de análisis realizado.

Eficacia terapéutica para la prevención de ataque cerebro-vascular y embolia sistémica en fibrilación auricular

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron más de 18.000 pacientes con índice CHADS₂ promedio de 2,1 puntos a una dosis de 5 mg cada 12 horas frente a warfarina a una dosis de 5 mg/día (ajustada para mantener un INR entre 2 y 3); la dosis de apixabán se ajustó a 2,5 mg cada 12 horas en pacientes con al menos dos de las siguientes condiciones: peso menor de 60 kg, creatinina mayor 1,5 mg/dl y edad mayor de 80 años³²⁻³⁵. Se excluyeron pacientes con fibrilación auricular de causa secundaria, estenosis mitral moderada a severa, condiciones diferentes a fibrilación auricular que hicieran necesaria la anticoagulación (prótesis valvulares cardíacas), ataque cerebro-vascular en los siete días previos, necesidad de una dosis de ASA mayor a 165 mg/día o uso de terapia antiplaquetaria dual (ASA/clopidogrel) y pacientes con disfunción renal severa, definida como depuración calculada de creatinina menor de 25 ml/min, o creatinina mayor a 2,5 mg/dl.

Con un seguimiento a 1,8 años se demostró una reducción en el punto final primario (tasa de eventos de ataque cerebro-vascular isquémico, hemorrágico y embolia sistémica), en cuyo caso la intervención con apixabán no inferior e incluso superior a la terapia estándar. Adicionalmente, este demostró reducción en el riesgo de sangrado y mortalidad por todas las causas. En este estudio el beneficio del apixabán fue independiente del tipo de fibrilación auricular (paroxística, persistente o permanente), el índice de riesgo (CHADS₂ – CHADS₂-VAS_C) e incluso la historia previa de ataque cerebro-vascular.

En el estudio AVERROES se comparó el apixabán frente a ASA en pacientes con indicación de anticoagulación considerados no candidatos a warfarina³⁶. Este culminó temprano luego del primer análisis de seguridad, momento en el cual el apixabán ya había demostrado una reducción marcada del riesgo de ataque cerebro-vascular y de embolia sistémica. La molécula tiene un perfil de seguridad (definida como la tasa de sangrados asociada al uso del fármaco) muy similar al del ASA, concluyéndose así que su uso es seguro y efectivo aun en poblaciones que previamente no podían ser anticoaguladas y a quienes se les ofrecía una terapia insuficiente.

Edoxabán

Es un inhibidor selectivo del factor Xa, de rápida absorción después de una dosis oral y biodisponibilidad del 62% que no se ve afectada con la ingesta de alimentos^{37,38}. El 72% del fármaco se elimina sin modificaciones, principalmente en heces (62%) y vía renal (35%), y su metabolismo hepático es mínimo (4%)^{39,40}. Su eliminación fecal es dependiente del mecanismo de glicoproteína P, por lo cual sus inhibidores tendrán un impacto significativo en la exposición al fármaco. Por esta razón, está contraindicado su uso concomitante con medicamentos como antibióticos macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina), antimicóticos azoles (ketoconazol e itraconazol), ritonavir y ciclosporina^{38,41}. Por su parte, el verapamilo, la quinidina y la dronedarona (mas no la amiodarona) se asocian con aumento de las concentraciones séricas (también mediante la inhibición de la glicoproteína P) que obliga a modificar la dosis, disminuyéndola en un 50%^{42,43}.

Eficacia terapéutica para la prevención de ataque cerebro-vascular y embolia sistémica en fibrilación auricular

El ENGAGE AF-TIMI 48 fue un estudio aleatorizado, doble ciego con doble simulación y de no inferioridad que evaluó la utilidad y seguridad del edoxabán en la prevención de embolia en pacientes con fibrilación auricular⁴¹. Se aleatorizaron 21.105 pacientes con fibrilación auricular y CHADS₂ ≥ 2 a warfarina (ajustada para lograr un INR de 2-3) o uno de dos esquemas de dosificación de edoxabán. Se estudiaron dosis de 60 mg y de 30 mg VO cada día de edoxabán, los cuales fueron reducidos a la mitad (a 30 o 15 mg VO cada día) en aquellos pacientes con uno de los siguientes: peso ≤ 60 kg, depuración de creatinina 30-50 ml/min (se excluyeron pacientes con una depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) o uso de un inhibidor potente de la glicoproteína P (verapamilo, dronedarona, quinidina).

Se logró demostrar la no inferioridad en prevención de embolia para la dosis de 30 mg de edoxabán y superioridad para la dosis de 60 mg respecto a warfarina, con menor tasa de hemorragia intracerebral y sangrado mayor para ambas dosis de edoxabán. El riesgo de sangrado gastrointestinal fue mayor en los pacientes que recibieron 60 mg al día de edoxabán respecto a warfarina (1,51% vs. 1,23%; HR 1,23 [1,02/1,05]); el riesgo fue menor en pacientes que recibieron edoxabán 30 mg (0,82%; HR 0,67 [0,53-0,83]).

Dosificación

En la actualidad, la dosis de edoxabán recomendada para la prevención de embolia en pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 60 mg VO cada día. Dado el aumento de exposición en pacientes con un peso inferior a 60 kg, depuración de creatinina 30-50 mL/min y exposición a fármacos que inhiban la glicoproteína P (verapamilo, quinidina, dronedarona) se recomienda disminuir su dosis a la mitad en estos casos^{41,44}. Vale la pena resaltar que la evaluación de subgrupos ha reportado aumento en la tasa de fenómenos

embólicos en pacientes con $\text{CrCl} \geq 95 \text{ mL/min}$, posiblemente asociado con disminución en la exposición al fármaco debido a mayor eliminación renal⁴⁵.

Recomendaciones

1. Se prefiere el uso de edoxabán (o cualquier otro NACO) como primera opción en pacientes con fibrilación auricular no valvular que no tengan contraindicación para el uso de este medicamento y que no venían recibiendo previamente terapia anticoagulante con warfarina (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
2. En pacientes que vienen recibiendo warfarina con un tiempo en rango terapéutico menor del 60%, se sugiere el uso de edoxabán (o cualquier otro NACO) como estrategia efectiva para la prevención de eventos embólicos (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
3. En pacientes que vienen recibiendo warfarina con un adecuado control y un tiempo en rango terapéutico mayor al 60%, es posible considerar el cambio de esta a edoxabán si se considera que el riesgo de sangrado es significativo (recomendación clase IIa, nivel de evidencia A).
4. Se sugiere el uso de edoxabán a una dosis de 60 mg VO cada día en pacientes con fibrilación auricular no valvular que no tienen condiciones que se asocien con un aumento en la exposición al fármaco (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
5. En pacientes con una o más condiciones asociadas a un aumento en la exposición a edoxabán (peso menor a 60 kg, depuración de creatinina de 30-50 mL/min o que estén tomando verapamilo, quinidina o dronedarona) se sugiere una dosis de edoxabán de 30 mg VO cada día (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
6. En pacientes con depuración de creatinina 15-30 mL/min, se puede considerar el uso de edoxabán a una dosis de 15 mg VO cada día cuando no existen otras alternativas de manejo (recomendación clase IIb, nivel de evidencia B).
7. En pacientes con depuración de creatinina $\leq 15 \text{ mL/min}$ o en terapia de reemplazo renal no se recomienda el uso de edoxabán (recomendación clase III, nivel de evidencia A).
8. Se sugiere evitar el uso de edoxabán en pacientes con depuración de creatinina $\geq 95 \text{ mL/min}$ (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).
9. En pacientes en tratamiento con edoxabán y que serán cambiados a otro NACO, se sugiere iniciar el nuevo medicamento al día siguiente de haber suspendido el edoxabán (recomendación clase I, nivel de evidencia B).
10. En pacientes en tratamiento con edoxabán y que serán cambiados a warfarina, se sugiere continuar con una fase de transición utilizando dosis reducidas de edoxabán (30 mg VO cada día si el paciente no ha requerido disminución de la dosis o de 15 mg si ha requerido disminución de la dosis) hasta por 14 días o hasta que se logre un $\text{INR} \geq 2$. Durante esta fase de transición se sugiere monitorización estricta diaria del INR con el fin de identificar el momento exacto en el cual se alcanza el rango terapéutico (recomendación clase I, nivel de evidencia A).

Conclusión

Muchos pacientes con fibrilación auricular son candidatos a terapia anticoagulante con el objetivo de disminuir el riesgo de ataque cerebro-vascular y tromboembolia sistémica. Independiente del riesgo de sangrado, esta terapia tiene mayor beneficio que riesgos. El uso de los anticoagulantes directos proporciona gran beneficio en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos y genera menores tasas de eventos hemorrágicos. Aunque las diferencias estadísticas entre los anticoagulantes son estrechas y en algunos casos no significativas, se podría recomendar que la elección de uno u otro en determinados casos se haga con base en la edad y la presencia o ausencia de ciertas comorbilidades como falla renal severa, enfermedad coronaria, embolia previa, riesgo de sangrado, medicamentos concomitantes, función hepática y compromiso valvular mitral.

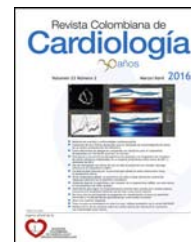
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Amin AN, Jhaveri M, Lin J. Incremental cost burden to US health-care payers of atrial fibrillation/flutter patients with additional risk factors. *Advances in Therapy*. 2011;28:907-26.
2. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28:973-7.
3. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
4. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. 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.
5. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
6. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *New Eng J Med*. 1992;327:1406-12.
7. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* (London, England). 1994;343:687-91.
8. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Int Med*. 1994;154:1443-8.
9. Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 1992;102 4 Suppl:426s-33s.
10. Tajer C, Ceresetto J, Bottaro FJ, et al. Assessment of the Quality of Chronic Anticoagulation Control With Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients Treated With Vitamin K Antagonists by Hemostasis Specialists: The TERRA Registry: Tiempo en rango en la República Argentina. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1177/1076029615623378>.
11. Ammolle CT, Semeraro F, Incampo F, et al. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2010;8:790-8.
12. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008;68:1699-709.

13. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49:259–68.
14. Garnock-Jones KP. Dabigatran etexilate: a review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2011;11:57–72.
15. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007;100:1419–26.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med*. 2009;361:1139–51.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *New Eng J Med*. 2010;363:1875–6.
18. Triana JJ, Castañeda C, Parada L, et al. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:82–6.
19. Schirmer SH, Baumhakel M, Neuberger HR, et al. Novel anti-coagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2067–76.
20. Aristizábal J, Restrepo A, Uribe W, et al. Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19:7.
21. Fauchier L, Clementy N, Saint-Etienne C, et al. Efficacy of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation previously treated with warfarin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2014;173:122–4.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Eng J Med*. 2011;365:883–91.
23. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation - The RELIEF study. *Int J Cardiol*. 2016;203:882–4.
24. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145–53.
25. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–76.
26. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30:1114–30.
27. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–413.
28. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138–46.
29. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:74–81.
30. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27:1238–47.
31. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thrombosis and Thrombolysis*. 2011;31:478–92.
32. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Brit J Clin Pharmacol*. 2013;75:476–87.
33. Frost C, Yu Z, Moore K, et al. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 2:PM-M664.
34. Frost C, Yu Z, Shenker A, Nepal S, editors. Food does not affect the pharmacokinetics of apixaban, an oral factor Xa inhibitor. 9th. World Conf Clin Pharmacol Ther July; 2008.
35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med*. 2011;365:981–92.
36. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med*. 2011;364:806–17.
37. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:687–94.
38. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*. 2014;74:1209–31.
39. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:743–53.
40. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, et al. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2012;40:2250–5.
41. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med*. 2013;369:2093–104.
42. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2013;13:331–42.
43. Matsushima N, Lee F, Sato T, et al. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2:358–66.
44. Yamashita T, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Randomized, multicenter, warfarin-controlled phase II study of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76:1840–7.
45. SAVAYSA (edoxaban) Tablets. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. US Food and Drug Administration [Acceso 30 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420704.pdf> 2014

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Uso de anticoagulantes directos en situaciones especiales**The use of direct anticoagulants in special situations**

Mauricio Duque-Ramírez^{a,b,c,*}, Juan Carlos Díaz-Martínez^{a,b,c},
Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,b,c}, Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,d,e},
Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal^{a,b,c,f} y William Uribe-Arango^{a,b,c,e}

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

^c Servicio de Electrofisiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^d Clínica Somer, Rionegro, Colombia

^e Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

^f Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

Recibido el 20 de octubre de 2016; aceptado el 22 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2016

Con el aumento progresivo en el uso de nuevos anticoagulantes orales, el clínico se encontrará de manera cada vez más frecuente con situaciones en las cuales el empleo de estos medicamentos requiere una evaluación minuciosa de su utilidad y de la evidencia. Con el fin de facilitar esta labor, en este capítulo se evaluarán distintas situaciones clínicas en las cuales el uso de los nuevos anticoagulantes orales puede plantear un reto para el médico tratante.

Selección del nuevo anticoagulante oral de acuerdo con las características clínicas del paciente**Impacto en la prevención de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares de nuevos anticoagulantes orales vs. warfarina**

Sólo dabigatrán 150 mg cada 12 horas y apixabán 5 mg cada 12 horas fueron superiores a warfarina. Por el contrario,

ácido acetilsalicílico (ASA) y ASA más clopidogrel, mostraron mayor frecuencia de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares en relación con warfarina. Dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 mg y 60 mg y rivaroxabán no mostraron diferencias en comparación con warfarina (no inferioridad)¹. Al confrontar entre los anticoagulantes directos, dabigatrán 150 mg cada 12 horas se asoció con menos eventos respecto a dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 y 60 mg al día y rivaroxabán 20 mg al día².

Comparación indirecta de la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales

Varios estudios han comparado de manera indirecta dabigatrán (150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día), rivaroxabán y apixabán para los resultados de eficacia y seguridad^{3,4}. Si bien no se registraron diferencias considerables en cuanto a eficacia y seguridad, sí se observaron algunas. El riesgo de ataque cerebro-vascular isquémico o hemorrágico y embolia sistémica, fue significativamente más bajo con dabigatrán 150 mg cada 12 horas comparado con rivaroxabán, pero entre apixabán vs. dabigatrán (ambas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

dosis) o rivaroxabán y dabigatrán 110 mg vs. rivaroxabán, las diferencias no fueron significativas.

El sangrado mayor fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán, pero no hubo diferencias con dabigatrán 110 mg cada 12 horas. El sangrado gastrointestinal fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán. El balance de eficacia y seguridad puede estar a favor de dabigatrán 150 mg o apixabán cuando el riesgo de ataque cerebrovascular es alto y a favor de dabigatrán 110 mg o apixabán cuando el riesgo de sangrado es alto. A la fecha y de acuerdo con los resultados de todos los estudios clínicos, los nuevos anticoagulantes orales, como alternativa a la warfarina o como terapia inicial para la prevención de tromboembolia en pacientes con fibrilación auricular no valvular, son una excelente opción^{3,4}. El uso de dosis única de rivaroxabán y edoxabán los hacen predilectos por parte de los pacientes que no tengan alguna de las salvedades ya descritas. Vale aclarar que los estudios que avalan cada uno de estos medicamentos, tienen diferencias significativas que dificultan la comparación directa de resultados, de modo que los datos presentados solo son una extrapolación de la evidencia actual. En tanto no existan comparaciones directas entre los distintos nuevos anticoagulantes orales, se sugiere considerarlos similares en su eficiencia en lo que respecta a prevención de eventos isquémicos.

Debido a que las diferencias en los resultados clínicos entre los nuevos anticoagulantes orales son pequeñas, la decisión sobre qué medicamento elegir debe basarse en las características propias del paciente.

1. *Edad avanzada*: dado el aumento en la prevalencia de fibrilación auricular con la edad, la reducción del riesgo absoluto de ataque cerebrovascular es significativamente mayor con el uso de nuevos anticoagulantes orales, sin diferencias significativas en el sangrado mayor cuando se compara con warfarina o ASA. Cuando la depuración de creatinina es mayor a 60 mg/dl, el comportamiento de todos los nuevos anticoagulantes orales es similar al de los pacientes menores de 75 años favoreciendo al dabigatrán 150 mg como prevención de ataque cerebrovascular o embolia sistémica, y al apixabán en la disminución de hemorragia intracerebral. Respecto al sangrado mayor en este tipo de pacientes, este último fue superior con relación a los otros nuevos anticoagulantes orales y a la warfarina.
2. *Falla renal*: quizás este es el punto más debatido, no solo en la literatura sino en la práctica clínica diaria. Cada uno de los nuevos anticoagulantes orales posee diferentes características de eliminación renal, hecho que afecta la decisión para elegir cuál de ellos utilizar. Dabigatrán tiene mayor eliminación renal (80%), seguido por edoxabán (35-50%), rivaroxabán (35%) y apixabán (25%). La frecuencia de sangrado aumenta acorde con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hasta ahora, el uso de los nuevos anticoagulantes orales, ha sido autorizado para TFG > 15 ml/min, y así se recomienda su uso:
 - *Dabigatrán*: la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) aprobó dosis de 75 mg cada 12 horas para

TFG < 30 ml/min. Entre 30 y 49 ml/min se usan 150 mg cada 12 horas, excepto si hay alto riesgo de sangrado, razón por la cual la dosis deberá ser de 110 mg cada 12 horas.

- *Rivaroxabán*: se aprobó la dosis de 15 mg una vez al día para TFG entre 15 y 49 ml/min.
 - *Apixabán*: se debe ajustar la dosis a 2,5 mg cada 12 horas si cumple dos de los siguientes criterios: creatinina > 1,5 mg/dl, edad > 80 años, peso < 60 kg.
 - *Edoxabán*: estudios preliminares recomiendan disminuir en un 50% la dosis en aquellos pacientes con TFG entre 30 a 50 ml/min, peso < 60 kg y uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P⁵.
3. *Disfunción hepática*: a la fecha los estudios realizados en pacientes con disfunción hepática (clasificada de acuerdo con la escala Child – Pugh), han demostrado que rivaroxabán no debe usarse en pacientes con disfunción hepática y coagulopatía, incluyendo aquellos con Child – Pugh B y C; apixabán puede usarse con precaución en pacientes Child – Pugh A y B, o en aquellos con valores de AST y ALT de más de dos veces el límite superior de lo normal o bilirrubinas mayores a 1,5 veces, pero no en presencia de compromiso hepático severo o coagulopatía. Dabigatrán puede usarse en pacientes con Child – Pugh B, pero no en aquellos con valores de AST y ALT mayores a dos veces el límite superior de lo normal ni en presencia de compromiso hepático. Edoxabán no debe usarse en pacientes con compromiso hepático severo⁶.
 4. *Enfermedad coronaria*: el uso de ASA y clopidogrel en conjunto con warfarina, incrementa dos veces el riesgo de sangrado en comparación con warfarina sola. La suspensión del ASA reduce en un 60% este riesgo sin incrementar los eventos isquémicos. Aunque a la fecha no hay estudios con suficiente poder estadístico, el uso de los anticoagulantes directos más clopidogrel, parece ser la mejor opción en este tipo de pacientes⁷.

Respecto al uso de dabigatrán en infarto agudo de miocardio, los estudios son contradictorios. Desde la publicación del RELY, donde se demostró una frecuencia elevada de eventos coronarios en comparación con la warfarina, los análisis posteriores no corroboraron dichas diferencias^{8,9}. Dadas las diferencias encontradas, las recomendaciones actuales apuntan a usarlo con precaución en pacientes en alto riesgo de eventos coronarios. Por otro lado, el rivaroxabán ha mostrado una menor tasa de infartos comparado con los otros anticoagulantes, pero estos resultados deberán ser confirmados por más estudios¹⁰.

5. *Evento cerebrovascular isquémico previo*: quienes han padecido un ataque cerebrovascular previo tienen 2,5 más riesgo de un nuevo episodio comparado con aquellos que no lo han presentado¹¹. La eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes vs. warfarina o ASA, son consecuentes en pacientes con o sin ataque cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria previa. A la fecha no hay estudios que hagan comparaciones directas entre los nuevos anticoagulantes, y los diferentes subanálisis no han demostrado la superioridad de alguno en particular. De hecho, análisis de subgrupos del RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE muestran reducción relativa del riesgo de nuevo ataque cerebrovascular, pero sin significancia estadística, siendo estas reducciones un poco mayores

para dabigatrán 150 mg cada 12 horas, luego para apixabán 5 mg cada 12 horas y por último para rivaroxabán 20 mg/día¹²⁻¹⁴.

Comparación indirecta del riesgo de sangrado de los nuevos anticoagulantes orales

La escala HAS-BLED continúa siendo la mejor herramienta para predecir el riesgo de sangrado; en tal sentido, un puntaje mayor a 3, significa alto riesgo¹⁵. Los anticoagulantes directos disminuyen el riesgo de ataque cerebro-vascular, pero algunos aumentan el de sangrado gastrointestinal si se comparan con warfarina. Al evaluar el riesgo de sangrado de cada uno de los anticoagulantes directos, dabigatrán 150 mg cada 12 horas es igual a warfarina, pero a dosis de 110 mg cada 12 horas, reduce la frecuencia de hemorragia mayor y gastrointestinal¹⁶. Con rivaroxabán 20 mg/día la frecuencia de sangrado mayor y no mayor no fue diferente respecto a warfarina, pero los sangrados fatales sí fueron menores¹⁷. La frecuencia de sangrado mayor y gastrointestinal con apixabán 5 mg cada 12 horas, fue menor en comparación con warfarina¹⁸ y por último, para edoxabán 30 mg y 60 mg/día, la diferencia fue significativamente menor comparada con warfarina¹⁹. La dosis de 30 mg/día, hace de edoxabán el más seguro de todos los nuevos anticoagulantes en cuanto a reducción del riesgo de sangrado gastrointestinal, diferencia que, sin embargo, se ve opacada por su baja eficacia en prevención de eventos tromboembólicos²⁰.

Manejo de la hemorragia mayor en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales

En general, los estudios realizados han definido los eventos hemorrágicos como sangrado intracraneano, sangrado gastrointestinal, sangrado mayor (sangrado evidente, que produce descenso de 2 g/ml o más de hemoglobina, que requiera transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos y que ocurra en sitios críticos -intracraneano, intraespinal, intraocular, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, pericárdico o retroperitoneal-) o aquel que conduzca a la muerte²¹. Edoxabán 30 mg y 60 mg cada 24 horas, apixabán a 5 mg cada 12 horas y dabigatrán 110 mg cada 12 horas se asociaron con una reducción del riesgo de sangrado mayor en comparación con dosis ajustadas de warfarina, mientras los demás (rivaroxabán 20 mg cada 24 horas, dabigatrán 150 mg cada 12 horas, ASA en todas sus dosis, ASA más clopidogrel), no mostraron diferencias respecto a la warfarina¹. Al comparar entre los distintos nuevos anticoagulantes orales, apixabán 5 mg cada 12 horas y dabigatrán 110 mg cada 12 horas se asociaron con menos eventos que el resto de los nuevos anticoagulantes, excepto edoxabán 30 mg/día².

Si se comparan todos los tratamientos anticoagulantes, incluyendo warfarina, frente a ASA y ASA más clopidogrel, el uso de los nuevos anticoagulantes muestra mejor balance riesgo/beneficio (disminución del riesgo tromboembólico con menor tasa de sangrados)^{18,22}. No obstante, ante el riesgo de sangrado es importante tener claridad respecto a las distintas estrategias de manejo de estos eventos.

Dabigatrán

El manejo de hemorragias en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato se debe centrar en la interrupción del medicamento y en medidas de apoyo. En la actualidad ya existe en el mercado y está aprobado por la FDA un antídoto específico para dabigatrán, aunque no está disponible en Colombia; así mismo ya existe experiencia con idarucizumab, un agente específico de reversión, que consiste en un fragmento de anticuerpo que fue desarrollado para revertir completamente los efectos anticoagulantes de dabigatrán en cuestión de minutos²³. Dado el estado de desarrollo actual de la molécula, por ahora no es posible emitir recomendaciones sobre su uso.

De otra parte, se debe identificar el origen de la hemorragia y adaptar el enfoque según la gravedad y su localización. Es importante destacar que debe mantenerse la diuresis, ya que el dabigatrán es de excreción renal. Los niveles plasmáticos de dabigatrán disminuyen de forma relativamente rápida en pacientes con función renal normal, debido a su corta vida media, con un riesgo de sangrado 12 horas después de la última dosis, aceptablemente bajo. Durante estas primeras 12 horas se toman las medidas de apoyo para el control de la hemorragia. En caso de hemorragias graves o potencialmente mortales, se considera hemodiálisis, puesto que dabigatrán es dializable debido a su baja unión a proteínas plasmáticas. El uso de agentes de reversión tales como el factor VII activado recombinante o concentrados de complejo de protrombina, puede ser una opción, pese a que su utilidad y la relación riesgo-beneficio no ha sido establecida.

Inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán)

Al igual que sucede con otros medicamentos, no existe hasta el momento un antídoto específico disponible para uso clínico que permita revertir los efectos de los inhibidores de factor Xa. Ante un sangrado en presencia de estos medicamentos se sugieren medidas no específicas (compresión y control de hemorragia) y el uso de complejo protrombínico activado de cuatro factores, complejo protrombínico y factor VIIa²⁴. Hoy, están en desarrollo dos moléculas (andexanet alfa y PER977) que han tenido resultados prometedores en modelos animales y en sujetos sanos en cuanto a la reversión de los efectos de estos anticoagulantes^{25,26}.

Recomendaciones

1. En caso de sangrado significativo se sugiere suspender los nuevos anticoagulantes orales e iniciar medidas para el control del sangrado local (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
2. El uso de complejo protrombínico de cuatro factores y factor VIIa se recomienda para el manejo de sangrados mayores (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).
3. En pacientes con sobredosis de nuevos anticoagulantes orales, se puede considerar el uso de carbón activado si la ingesta se produjo en las tres horas previas (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C).

Cardioversión eléctrica

Dabigatrán

Un análisis de los pacientes anticoagulados con dabigatrán en el estudio RELY muestra una tasa comparable de embolia a 30 días respecto a warfarina (0,6% warfarina, 0,3% dabigatrán 150 mg, 0,8% dabigatrán 110 mg)²⁷. No se observaron diferencias significativas en la presencia de trombo en la orejuela entre los grupos. Se considera, por tanto, que dabigatrán es una alternativa eficaz y segura en pacientes que serán sometidos a cardioversión eléctrica.

Rivaroxabán

El estudio x-VerT comparó la anticoagulación con warfarina y rivaroxabán en pacientes que serían sometidos a cardioversión eléctrica electiva, demostrando que rivaroxabán es una alternativa efectiva y segura que además acorta el tiempo de espera para la cardioversión²⁸.

Un análisis de los pacientes anticoagulados con rivaroxabán en el ROCKET AF muestra una tasa comparable de embolia a 30 días respecto a warfarina (1,86% warfarina vs. 1,88% rivaroxabán)²⁹. Un metanálisis reciente de Ramez Nairooz et al., concluye que el uso de rivaroxabán podría estar asociado con disminución en las tasas de cardioembolia con valores de sangrado similares comparado con warfarina³⁰. Se considera, entonces, que rivaroxabán es una alternativa eficaz y segura en pacientes que serán sometidos a cardioversión eléctrica.

Apixabán

En un análisis de la población de pacientes del estudio ARISTOTLE que fueron llevados a cardioversión eléctrica, se demostró una tasa de eventos de sangrado muy similar en ambos brazos del estudio y no se reportaron eventos de ataque cerebro-vascular o embolia sistémica. A partir de estos resultados y de la evidencia ya publicada de los otros nuevos anticoagulantes orales, se considera seguro el uso de estas moléculas en el escenario de cardioversión³¹.

Edoxabán

No hay en el momento ningún estudio que permita definir la seguridad de la cardioversión eléctrica en pacientes que reciben edoxabán.

Recomendaciones

1. En pacientes con fibrilación auricular no valvular con duración ≥ 48 horas o desconocida que vayan a ser sometidos a cardioversión eléctrica, es razonable la anticoagulación con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán por tres semanas o más previo a la cardioversión y al menos cuatro semanas posteriores a la cardioversión (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).
2. En pacientes que reciben dabigatrán, rivaroxabán o apixabán con buena adherencia durante más de tres semanas, es posible realizar cardioversión eléctrica sin

necesidad de ecocardiografía transesofágica (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

3. No hay en el momento evidencia suficiente que permita establecer la seguridad de edoxabán en pacientes que serán llevados a cardioversión eléctrica. Hasta no tener claridad al respecto, se recomienda hacer un ecocardiograma transesofágico con el fin de descartar trombos auriculares en pacientes en manejo con edoxabán que vayan a ser sometidos a cardioversión eléctrica de manera electiva (recomendación clase I, nivel de evidencia C).

Uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular valvular y prótesis valvular mecánica o patología valvular cardíaca

El estudio REALIGN demostró un aumento en las tasas de embolia y sangrado con dabigatrán comparado con warfarina en pacientes con prótesis mecánica³². Los nuevos anticoagulantes orales (incluido dabigatrán) están contraindicados para el tratamiento de la fibrilación auricular valvular en pacientes con prótesis mecánicas. En pacientes con fibrilación auricular y enfermedad valvular mitral con insuficiencia sin prótesis mecánicas, los análisis de subgrupos de los grandes estudios muestran una eficacia comparable a la de la población restante, pero no permiten hacer una recomendación generalizada.

La insuficiencia mitral (o de otras válvulas) no contraindica su uso y por tanto resulta segura su administración. Los pacientes con bioprótesis valvulares (particularmente aórticas) fueron incluidos en algunos estudios, en los que se demostró su seguridad³³. Existe hasta el momento poca evidencia respecto al uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con prótesis valvular mitral biológica, pero no hay contraindicación para su uso si no existe estenosis moderada a severa de la bioprótesis.

Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de ningún nuevo anticoagulante oral en pacientes con prótesis valvulares mecánicas (recomendación clase III, nivel de evidencia A).
2. En pacientes con insuficiencia valvular (incluyendo insuficiencia mitral) el uso de nuevos anticoagulantes orales está indicado y tiene las mismas implicaciones que en pacientes con corazón estructuralmente sano (recomendación clase I, nivel de evidencia B).

Manejo perioperatorio de pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales

El manejo perioperatorio de la anticoagulación con nuevos anticoagulantes orales está descrito formalmente y ajustado a su farmacología, por lo que es prudente suspender la medicación 24 a 48 horas antes de la intervención y reiniciarla en un periodo de 24 horas según la hemostasia, el comportamiento del sitio quirúrgico y una vez se han descartado complicaciones periprocedimiento. Esto puede variar discretamente de acuerdo con el tipo de intervención (cirugía

mayor o menor), la función renal del paciente y el sitio quirúrgico. En pacientes con compromiso de la función renal y cirugía mayor, puede ser necesario suspender los distintos tipos de medicamentos 72 horas antes y reiniciarlos 48 horas luego de la intervención³⁴. Dado que estos medicamentos tienen un inicio de acción veloz, no se recomienda el uso de terapia puente con heparinas de bajo peso molecular ya que esto podría aumentar el riesgo de sangrado.

Ablación de fibrilación auricular (aislamiento eléctrico de venas pulmonares)

Dabigatrán

No existen recomendaciones específicas en las guías respecto a la utilización de dabigatrán en pacientes que serán sometidos a una ablación de fibrilación auricular. Sin embargo, un metaanálisis reciente muestra eficacia y seguridad comparables con las de warfarina en el manejo de la anticoagulación perioperatoria³⁵. Otro metaanálisis reveló que no existe un riesgo mayor de sangrado comparado con warfarina³⁶. Estudios clínicos de diversos centros muestran resultados similares en crioablación³⁷.

Rivaroxabán

El estudio VENTURE-AF³⁸ evaluó la administración continuada de rivaroxabán en comparación con warfarina en pacientes que serían sometidos a ablación de fibrilación auricular, y demostró una tasa muy baja de eventos de embolia y sangrado, semejante a la de warfarina. En este sentido, varios centros han reportado resultados similares^{39,40}. Un análisis *post hoc* del ROCKET AF que evalúa pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular, demostró que no existen diferencias en la incidencia de embolia, muerte cardiovascular y mortalidad total vs. rivaroxabán con warfarina⁴¹; sin embargo, hubo aumento en las tasas de hospitalización. En pacientes llevados a crioablación de fibrilación atrial en centros de referencia, no se encontraron diferencias en el riesgo de sangrado en anticoagulados con warfarina o nuevos anticoagulantes³⁷. No existen recomendaciones específicas en las guías respecto a la utilización de rivaroxabán en pacientes que serán sometidos a ablación de fibrilación auricular. Un metaanálisis reciente revela que no hay riesgo mayor de sangrado con relación a la warfarina³⁶.

Apixabán y edoxabán

La literatura médica carece de información propia sobre la seguridad y eficacia de estas moléculas y su manejo perioperatorio en este tipo de intervención. En la actualidad están en curso estudios que buscan evaluar la seguridad y eficacia de los diferentes nuevos anticoagulantes orales en este contexto.

Recomendaciones

1. El uso del dabigatrán o rivaroxabán es seguro y eficaz en el manejo perioperatorio de pacientes sometidos a un

procedimiento de ablación de fibrilación auricular (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

2. No existe en el momento evidencia suficiente que avale el uso de apixabán o edoxabán en el manejo perioperatorio de pacientes que serán llevados a aislamiento de venas pulmonares (recomendación clase I, nivel de evidencia C).

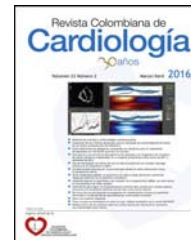
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ open*. 2014;4:e004301.
2. Coyle D, Coyle K, Cameron C, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value in health. J Int Soc Pharmacoeconom Outcomes Res*. 2013;16:498–506.
3. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738–46.
4. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108:476–84.
5. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:431–42.
6. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinetics*. 2013;52:243–54.
7. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381:1107–15.
8. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669–76.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *New Eng J Med*. 2010;363:1875–6.
10. Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015;178:8–9.
11. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546–54.
12. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–63.
13. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315–22.
14. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke

- or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:503–11.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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.
 16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2009;361:1139–51.
 17. Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2011;365:2334–5, author reply 5.
 18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2011;364:806–17.
 19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2013;369:2093–104.
 20. Verdecchia P, Angeli F, Lip GY, Reboldi G. Edoxaban in the evolving scenario of non vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PLoS one.* 2014;9:e100478.
 21. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8: 202–4.
 22. Connolly S, Pogue J, Hart R, 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 (London, England).* 2006;367: 1903–12.
 23. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Eng J Med.* 2015;373:511–20.
 24. Halim AB, Samama MM, Mendell J. Ex vivo reversal of the anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis Research.* 2014;134:909–13.
 25. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Eng J Med.* 2015;373:2413–24.
 26. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *New Eng J Med.* 2014;371:2141–2.
 27. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131–6.
 28. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35:3346–55.
 29. Law EH, Gordon W. Target-specific oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71:1171–6.
 30. Nairouz R, Sardar P, Pino M, et al. Meta-analysis of risk of stroke and thrombo-embolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;187:345–53.
 31. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1082–7.
 32. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New Eng J Med.* 2013;369:1206–14.
 33. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-015-0919-z>
 34. van Veen JJ, Makris M. Management of peri-operative anti-thrombotic therapy. *Anaesthesia.* 2015;70 Suppl 1:58–67, e21–3.
 35. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace.* 2013;15:1407–11.
 36. Lu D, Zhang Q, Liu Q, et al. Bleeding risks with novel oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *J Interv Cardiac Electrophysiol.* 2015;44:105–11.
 37. Snipelisky D, Ray JC, Ung R, et al. A comparison of bleeding complications between warfarin, dabigatran, and rivaroxaban in patients undergoing cryoballoon ablation. *J Interv Cardiac Electrophysiol.* 2014;41:231–6.
 38. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36:1805–11.
 39. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace.* 2014;16:1443–9.
 40. Dillier R, Ammar S, Hessling G, et al. Safety of continuous periprocedural rivaroxaban for patients undergoing left atrial catheter ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:576–82.
 41. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1998–2006.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Nuevos anticoagulantes orales ¿cuál elegir?**New oral anticoagulants: which one to choose?**

**Andrés Federico Botero-Arango^{a,b}, Mauricio Duque-Ramírez^{a,b,c,*},
Juan Carlos Díaz-Martínez^{a,b,c}, Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal^{a,b,c,d},
Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,e,f}, Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,b,c}
y William Uribe-Arango^{a,b,c,f}**

^a Universidad CES, Medellín, Colombia^b Electrofisiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia^c CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia^d Clínica El Rosario, Medellín, Colombia^e Clínica Somer, Rionegro, Colombia^f Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

Los pacientes con fibrilación auricular presentan un riesgo mayor de tromboembolia sistémica y ataque cerebrovascular, lo cual ha hecho que la estrategia antitrombótica mediante el uso de anticoagulantes y antiplaquetarios, haya demostrado que puede disminuir dicho riesgo. Sin embargo, esta estrategia también se ha asociado con un riesgo incrementado de sangrado, de manera que al momento de decidir el inicio de estos fármacos, se deberá balancear este riesgo y definir cuál de las diferentes opciones muestra un mejor perfil de seguridad en un paciente con determinadas comorbilidades que condicionen su uso.

A la fecha, los estudios culminados han comparado diferentes medicamentos, algunos con dosis diferentes, como apixabán 2,5 mg y 5 mg cada 12 horas, dabigatrán 150 y 110 mg cada 12 horas, rivaroxabán 15 mg y 20 mg cada 24 horas, edoxabán 30 mg y 60 mg cada 24 horas, warfarina a dosis ajustadas de INR, ASA a dosis de menos de 100 mg,

100 mg a 300 mg y más de 300 mg, y la combinación de ASA 100 mg y clopidogrel 75 mg¹. Por otra parte, no hay estudios que comparen directamente un nuevo anticoagulante con otro.

Prevención de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares

Sólo dabigatrán 150 mg cada 12 horas y apixabán 5 mg cada 12 horas fueron superiores a warfarina. Al contrario, ASA y ASA más clopidogrel mostraron mayor frecuencia de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares respecto a warfarina. Dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 mg y 60 mg y rivaroxabán no mostraron diferencias comparados con warfarina (no inferioridad)².

Eventos hemorrágicos

En general, los estudios llevados a cabo han definido eventos hemorrágicos como sangrado intracraneano, gastrointestinal, mayor (sangrado evidente, que produce descenso de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

2 g/ml o más de hemoglobina, que requiera transfusión de 2 o más unidades glóbulos rojos y que ocurra en sitios críticos -intracraneano, intraespinal, intraocular, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, pericárdico o retroperitoneal), o aquel que conduzca a la muerte³.

Edoxabán 30 mg y 60 mg cada 24 horas, apixabán 5 mg cada 12 horas, dabigatrán 110 mg cada 12 horas, se asociaron con reducción del riesgo de sangrado mayor comparados con dosis ajustadas de warfarina. Los demás, rivaroxabán 20 mg cada 24 horas, dabigatrán 150 mg cada 12 horas, ASA en todas sus dosis y ASA más clopidogrel, no mostraron diferencias respecto a warfarina².

Al comparar entre los nuevos anticoagulantes, en cuanto a la prevención de ataque cerebro-vascular o eventos tromboembólicos sistémicos, dabigatrán 150 mg cada 12 horas se asoció con menos eventos comparado con dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 y 60 mg al día y rivaroxabán 20 mg al día. En cuanto a eventos hemorrágicos, apixabán 5 mg cada 12 horas y dabigatrán 110 mg cada 12 horas, se asociaron con menos eventos que el resto de los nuevos anticoagulantes, excepto edoxabán 30 mg/día.

Por último, si se comparan todos los tratamientos anticoagulantes, incluyendo warfarina, frente a ASA y ASA más clopidogrel, el uso de los nuevos anticoagulantes muestra mejor balance riesgo/beneficio (disminución del riesgo tromboembólico con menor tasa de sangrados)^{4,5}.

Pero ¿qué sucede si se analizan las diferencias entre los nuevos anticoagulantes?

Aunque al día de hoy no hay estudios cabeza a cabeza entre los nuevos anticoagulantes, limitando con esto el verdadero peso de la evidencia, las aproximaciones estadísticas realizadas ayudan a aclarar este punto.

Eficacia relativa de dabigatrán, apixabán y rivaroxabán

El riesgo de ataque cerebro-vascular isquémico o hemorrágico y embolia sistémica, fue significativamente más bajo con dabigatrán 150 mg cada 12 horas comparado con rivaroxabán, pero entre apixabán vs. dabigatrán (ambas dosis) o rivaroxabán y dabigatrán 110 mg vs. rivaroxabán, las diferencias no fueron significativas.

Seguridad relativa de dabigatrán, apixabán y rivaroxabán

El sangrado mayor fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán, pero no hubo diferencias con dabigatrán 110 mg cada 12 horas. El sangrado gastrointestinal y extra-craneano también fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán.

El balance de eficacia y seguridad puede estar a favor de dabigatrán 150 mg o apixabán cuando el riesgo de ataque cerebro-vascular es alto y dabigatrán 110 mg o apixabán cuando el riesgo de sangrado es alto. A la fecha y de acuerdo con los resultados de todos los estudios clínicos, los nuevos anticoagulantes orales, como alternativa a la warfarina o como terapia inicial para la prevención de tromboembolia

en pacientes con fibrilación auricular no valvular, son una excelente opción^{6,7}.

Debido a que las diferencias en los resultados clínicos entre los nuevos anticoagulantes son pequeñas, ¿qué otras condiciones hacen que se deba preferir uno u otro? Veamos algunas.

Edad avanzada

Dada la prevalencia aumentada de fibrilación auricular con la edad, la reducción del riesgo absoluto de ataque cerebro-vascular es significativamente mayor con el uso de nuevos anticoagulantes sin diferencias significativas en el sangrado mayor cuando se compara con warfarina o ASA. De los nuevos anticoagulantes, dabigatrán a la dosis de 150 mg cada 12 horas mostró mayor tasa de sangrado en los pacientes mayores de 75 años, en tanto que la dosis de 110 mg en este mismo grupo de pacientes, no mostró diferencias significativas respecto a warfarina. En cuanto a apixabán y rivaroxabán la eficacia en la prevención de ataque cerebro-vascular y la seguridad para evitar sangrado mayor, no se vieron influenciadas por la edad. Por lo tanto, al elegir qué opción es mejor en pacientes de edad avanzada, el uso de apixabán y rivaroxabán puede ser lo más adecuado^{4,8,9}.

Falla renal

Quizás este es el punto más debatido, no solo en la literatura, sino en la práctica clínica diaria. Cada uno de los nuevos anticoagulante posee diferentes características de eliminación renal y esto afecta la decisión para escoger cuál de ellos utilizar. Dabigatrán es el que tiene mayor eliminación renal (80%), seguido por edoxabán (50%), rivaroxabán (35%) y apixabán (25%). La frecuencia de sangrado aumenta acorde con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hasta ahora, el uso de los nuevos anticoagulantes ha sido autorizado para TFG > 15 ml/min, y se recomienda así:

- **Dabigatrán:** la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), aprobó dosis de 75 mg cada 12 horas para TFG < 30 ml/min. Entre 30 y 49 ml/min se pueden usar 150 mg cada 12 horas, excepto si hay alto riesgo de sangrado, razón por la cual la dosis deberá ser de 110 mg cada 12 horas.
- **Rivaroxabán:** se aprobó la dosis de 15 mg una vez al día para TFG entre 15 y 49 ml/min.
- **Apixabán:** se debe ajustar la dosis a 2,5 mg cada 12 horas si cumple dos de los siguientes criterios: creatinina > 1,5 mg/dl, edad > 80 años, peso < 60 kg.
- **Edoxabán:** estudios preliminares recomiendan disminuir en un 50% la dosis en aquellos pacientes con TFG entre 30 a 50 ml/min, peso < 60 kg y uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P¹⁰.

Disfunción hepática

A la fecha, los estudios realizados en pacientes con disfunción hepática, usando la clasificación Child-Pugh, han demostrado que rivaroxabán no debe usarse en pacientes con disfunción hepática y coagulopatía, incluyendo aquellos

pacientes Child–Pugh B y c. Apixabán puede usarse con precaución en pacientes Child–Pugh A y B, y en aquellos con valores de AST y ALT mayores a dos veces el límite superior de lo normal o bilirrubinas mayores a 1,5 veces, pero no debe usarse en presencia de compromiso hepático severo o coagulopatía. Dabigatrán puede usarse en pacientes con Child–Pugh B, mas no en aquellos con valores de AST y ALT mayores a dos veces el límite superior de lo normal ni en presencia de compromiso hepático. Edoxabán no debe usarse en pacientes con compromiso hepático severo¹¹.

Enfermedad coronaria

El uso de Aspirina y clopidogrel en conjunto con warfarina, incrementa dos veces el riesgo de sangrado comparado con warfarina sola. La suspensión de la Aspirina reduce en un 60% este riesgo sin incrementar los eventos isquémicos. Aunque a la fecha no hay estudios con suficiente poder estadístico, el uso de los nuevos anticoagulantes más clopidogrel parece ser la mejor opción en este tipo de pacientes¹².

Respecto al uso de dabigatrán e infarto agudo de miocardio, los estudios son contradictorios. Desde la publicación del RELY, en el que se demostró una frecuencia elevada de eventos coronarios en comparación con la warfarina, los análisis posteriores no corroboraron dichas diferencias^{13,14}. Dadas las divergencias encontradas, las recomendaciones actuales apuntan a usarlo con precaución en pacientes de alto riesgo de eventos coronarios. Por otro lado, rivaroxabán ha mostrado una menor tasa de infartos comparado con los otros anticoagulantes, resultados que deberán ser confirmados por más estudios¹⁵.

Ataque cerebro-vascular isquémico previo

Un ataque cerebrovascular previo, confiere 2,5 más riesgo de un nuevo episodio comparado con no presentarlo¹⁶. La eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes comparados con warfarina o aspirina son consecuentes en pacientes con o sin ataque cerebro-vascular o isquemia cerebral transitoria (ICT) previo. A la fecha no hay estudios que hagan comparaciones directas entre los nuevos anticoagulantes, y los diferentes subanálisis no han demostrado la superioridad de alguno en particular. De hecho, análisis de subgrupos del RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE, muestran reducción relativa del riesgo de un nuevo ataque cerebro-vascular pero sin significancia estadística, siendo estas reducciones un poco mayores para dabigatrán 150 mg cada 12 horas, apixabán 5 mg cada 12 horas y por último para rivaroxabán 20 mg/día^{17–19}.

Riesgo de sangrado

HAS-BLED continúa siendo la mejor herramienta para predecir el riesgo de sangrado, siendo un puntaje mayor a 3, alto riesgo²⁰. Los nuevos anticoagulantes disminuyen el riesgo de ataque cerebro-vascular pero aumentan el de sangrado gastrointestinal cuando se comparan con warfarina. Al evaluar el riesgo de sangrado de cada uno de los nuevos anticoagulantes, dabigatrán 150 mg cada 12 horas es igual a warfarina pero 110 mg cada 12 horas, reduce la frecuencia de hemorra-

gia mayor²¹. Con rivaroxabán 20 mg/día la frecuencia de sangrado mayor y no mayor no fue diferente comparado con warfarina, pero los sangrados fatales sí fueron menores⁸. La frecuencia de sangrado mayor con apixabán 5 mg cada 12 horas, fue menor comparada con warfarina⁴ y por último, para edoxabán 30 mg y 60 mg/día, la diferencia fue significativamente menor comparada con warfarina²² siendo este último a la dosis de 30 mg/día el más seguro de todos los nuevos anticoagulantes en cuanto a reducción del riesgo de sangrado, diferencia que, no obstante, se ve opacada por su baja eficacia en prevención de eventos tromboembólicos²³.

Enfermedades valvulares y prótesis valvulares

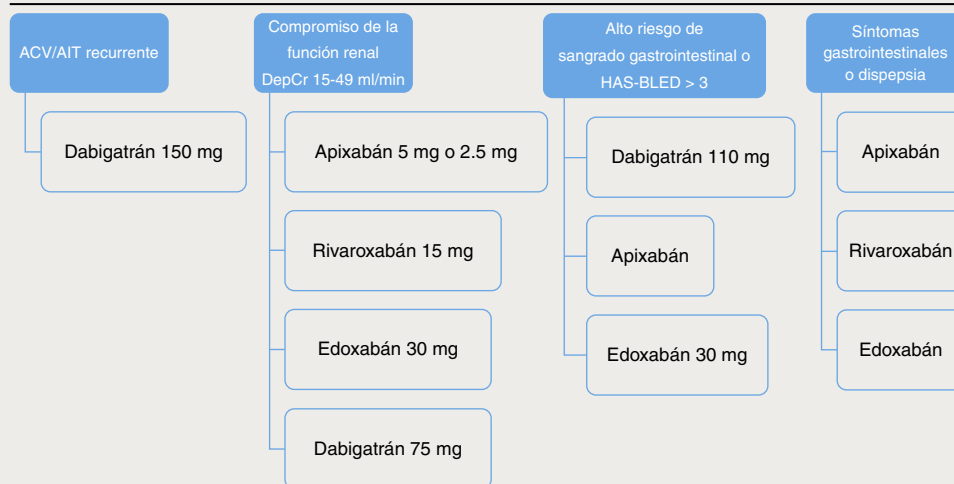
Los pacientes con estenosis valvular mitral y prótesis mecánicas fueron excluidos de todos los estudios y por lo tanto no son candidatos al uso de ninguno de los nuevos anticoagulantes. La insuficiencia mitral o el compromiso de otras válvulas no contraindican su uso y por ende es segura su administración. Los pacientes con bioprótesis valvulares fueron incluidos en algunos de los estudios y se demostró su seguridad, de modo que este escenario es viable para el uso de los nuevos anticoagulantes²⁴.

Enfermedad tromboembólica venosa

Diferentes estudios han evaluado la eficacia de los nuevos anticoagulantes en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP)^{25–28}. Todos los nuevos anticoagulantes son no inferiores a la terapia médica convencional (warfarina), pero tienen menor tasa de sangrados mayores, diferencia que fue estadísticamente significativa solo para rivaroxabán y apixabán. Es importante recordar que solo rivaroxabán y apixabán están indicados como terapia médica de inicio y a largo plazo, esto es, no se requiere de administración previa de heparinas. Dabigatrán y edoxabán requieren un régimen inicial de heparina antes de considerar su uso (5 días). Otro grupo de pacientes que no se beneficia del manejo inicial con nuevos anticoagulantes son aquellos candidatos a terapia trombolítica o mecánica, como son quienes cursen con TEP masivas inestables o TVP proximal. Por último, en aquellos pacientes con TVP o TEP asociada a cáncer o síndrome antifosfolípido, aunque fueron incluidos en algunos de los estudios, su número es muy bajo como para emitir un grado de recomendación adecuado. Por tanto, estos pacientes deberán ser tratados con heparinas de bajo peso molecular o warfarina respectivamente.

Conclusión

Muchos pacientes con fibrilación auricular son candidatos a terapia anticoagulante con el objetivo de disminuir el riesgo de ataque cerebro-vascular y tromboembolia sistémica. Independiente del riesgo de sangrado, esta terapia tiene mayor beneficio que riesgo. El uso de los nuevos anticoagulantes proporciona una gran ventaja en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos con una menor tasa de eventos hemorrágicos. Aunque las diferencias estadísticas entre los anticoagulantes son estrechas y en algunos casos no significativas, se podría recomendar que la elección

Tabla 1 Resumen de uso de nuevos anticoagulantes en diferentes patologías

de uno u otro en determinados casos, se haga con base en la edad y la presencia o ausencia de ciertas comorbilidades como falla renal severa, enfermedad coronaria, embolias previas, riesgo de sangrado y compromiso valvular mitral.

A continuación se plantea un algoritmo que ayuda en la toma de decisiones del uso de los nuevos anticoagulantes (tabla 1).

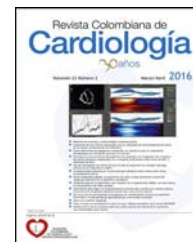
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4:e004301.
- 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.
- Coyle D, Coyle K, Cameron C, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2013;16:498-506.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeiffer M, Hohnloser S, et al., ACTIVE Writing Group 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 Lond Engl*. 2006;367:1903-12.
- Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738-46.
- Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;108:476-84.
- Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2334-5, author reply 2335.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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.
- Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. marzo de. 2014;25:431-42.
- Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:243-54.
- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:1107-15.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6.
- Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015;178:8-9.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-54.
- Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and

- previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:1157–63.
18. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11:315–22.
 19. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:503–11.
 20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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.
 21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
 22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–104.
 23. Verdecchia P, Angeli F, Lip GYH, Reboldi G. Edoxaban in the evolving scenario of non vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PloS One.* 2014;9:e100478.
 24. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:268–72.
 25. Liakishev AA. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. Results of the RE-COVER study. *Kardiologiia.* 2010;50:80–1.
 26. García-Bragado Dalmau F, Grupo de Enfermedad Tromboembólica de la SEMI. Rivaroxaban oral para el tratamiento de la embolia pulmonar sintomática. *Rev Clin Esp (Barc).* 2013;213:256–7.
 27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808.
 28. Investigators Hokusai-VTE, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406–15.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Reversores de los nuevos anticoagulantes**Reversal agents of new anticoagulants**

Juan de Jesús Montenegro-Aldana^{a,b,*}, Diego Andrés Rodríguez-Guerrero^{a,b,c},
Luis Carlos Sáenz-Morales^{a,c} y José Fernando López^d

^a Centro Internacional de Arritmias, Instituto de Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

^b Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

^d Electrofisiología, Clínica del Country, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular y su presencia en los pacientes afectados han sufrido un notorio incremento a través de los años. La incidencia aumentó alrededor de un 13% en las últimas dos décadas, con un riesgo de desarrollarla a lo largo de la vida del 25%. La principal complicación son los eventos tromboembólicos, los cuales conllevan incapacidad y cambios de la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Se calcula que uno de cada cinco ataques cerebro-vasculares se atribuye a fibrilación auricular y que el riesgo de muerte a causa de un ataque cerebro-vascular asociado a fibrilación auricular, es el doble comparado con el no asociado a esta¹. Es así que, para la prevención y el tratamiento de estos eventos, se han desarrollado anticoagulantes directos orales (DOAC) como alternativa a los anticoagulantes (ACO) antes disponibles dependientes de la vitamina K (-warfarina-único disponible comercialmente en Colombia). Este artículo se propone revisar los datos clínicos disponibles de los agentes hemostáticos antagonistas de los DOAC.

Los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (coumarínicos) tienen desafíos en la estabilidad y el mantenimiento de su acción farmacológica, incremento del riesgo de sangrados extra- e intracraneales, además de su vida media prolongada entre 20 y 60 horas, características que ponen límites a su uso en la práctica clínica. Los diferentes estudios realizados con los DOAC desarrollados en prevención de eventos tromboembólicos en fibrilación auricular, muestran no inferioridad respecto a los antagonistas de la vitamina K. Aunque se haya establecido un aumento del riesgo de hemorragias con el uso de los ACO y el perfil de eficacia y de seguridad esté a favor de los DOAC, se tiene conocimiento de la ausencia de un agente específico para la reversión de su actividad anticoagulante. Si bien en algunas situaciones clínicas, teniendo en cuenta la corta vida media, la sola suspensión de los DOAC y medidas generales que pueden ser suficientes, en otros contextos clínicos de sangrados amenazantes para la vida, se puede requerir una pronta reversión de su actividad anticoagulante. En ciertas situaciones como sobredosis, sangrados masivos, necesidad de una pronta restauración de la hemostasia por compromiso hemodinámico o en periodos preoperatorios, pueden necesitarse estos antagonistas de los DOAC. En otros casos clínicos donde no hay compromiso hemodinámico, la suspensión de los anticoagulantes, un adecuado soporte y el control del sitio de sangrado son la base del manejo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmontald@hotmail.com
(J.J. Montenegro-Aldana).

El uso de concentrados de complejo de protrombina (PCC) y factor VIII activado, ha tenido cierto grado de eficacia². La hemodiálisis puede remover hasta el 60% de dabigatrán circulante. El uso de carbón activado también puede ser útil en la reducción de la absorción del dabigatrán aplicado en las dos primeras horas de la ingesta de este y en las primeras seis horas de la ingesta de rivaroxabán y apixabán³.

Métodos

Se efectuó una estrategia de búsqueda sistemática de la literatura para identificar los estudios potenciales relevantes de los últimos diez años en Medline, Embase, Clinical Key y en el Registro Cochrane, utilizando la interfaz de OVID SP. Se obtuvieron 73 artículos relacionados con el tema de manejo del sangrado en pacientes en tratamiento con ACO.

¿Cuándo reversar los anticoagulantes directos orales?

Los pacientes que se podrían beneficiar de los nuevos agentes antagonistas de la ACO se encuentran en situaciones clínicas donde ha habido sobredosis accidental o intencional, sangrado amenazante para la vida, hemorragias del sistema nervioso central o que serán sometidos a cirugía de urgencia donde no es posible la suspensión de los DOAC por 12 - 24 horas; sin embargo, no existen estudios que evalúen la evolución clínica que demuestren una disminución de la morbi-mortalidad cuando se utilizan estos antagonistas de los DOAC. Las recomendaciones del manejo del sangrado en pacientes en tratamiento con estos anticoagulantes, se aplican con base en la experiencia y el reflejo de la opinión de expertos.

El primer paso es definir qué es un sangrado crítico amenazante para la vida o una hemorragia masiva; esta última es arbitraria, aunque cualquiera de las definiciones que se usan en la literatura puede tener el valor de iniciar la logística de manejo del sangrado. Entre las definiciones más comunes de sangrado masivo e incontrolable están la pérdida de sangre que requiere la reposición total del volumen sanguíneo en menos de 24 horas o reposiciones del 50% en tres horas. Si se puede contabilizar el sangrado, se consideran hemorragias masivas aquellas pérdidas superiores a 150 ml/min por más de 10 min o sangrados superiores a 1,5 ml/kg/min durante más de 20 min, o hemorragia mayor que precisa transfusión de 4 concentrados de hemáties en una hora⁴. También se deben considerar las causas más frecuentes de sangrado amenazantes para la vida y que requieren pronta valoración y manejo: politraumatismos, cirugía cardiovascular, hemorragia postparto, sangrado digestivo y cirugía hepatobiliar y del sistema nervioso central.

Antídotos o reversores de los anticoagulantes directos orales

Los antídotos para los DOAC están en pleno desarrollo. En la actualidad se dispone de tres agentes para la reversión del efecto de estos anticoagulantes:

- **Andexanet alfa:** también conocido como PRT064445. Es un derivado recombinante modificado del factor Xa en desarrollo, como agente de reversión directo para todas las pequeñas moléculas inhibidoras del factor Xa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán), para las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y para fondaparinux⁵.
- **Ciraparantag:** se conoce también como PER977, anteriormente como aripazine, y es una pequeña molécula sintética que se une a los inhibidores del factor Xa: dabigatrán y heparinas⁶.
- **Idarucizumab:** también conocido como BI655075, es un anticuerpo monoclonal humanizado de ratón, fragmento de anticuerpo (FAB), que se une a dabigatrán con alta afinidad. En octubre de 2015 este medicamento fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos Estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) y posteriormente, el 20 de noviembre de 2015, en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA). Estos agentes han demostrado eficacia en revertir los DOAC y reducir la hemorragia en estudios preclínicos, con un perfil de seguridad favorable. Múltiples estudios que evalúan la eficacia y la seguridad de estos agentes, están en curso en la actualidad.

Andexanet alfa

Fue desarrollado como una molécula recombinante del factor Xa modificada para usarla como un agente de reversión en pacientes que reciben un inhibidor del factor Xa, y que sufren un episodio de sangrado o que puede requerir cirugía de emergencia. Los estudios en entorno clínico no están en curso y los datos disponibles son ensayos realizados en voluntarios sanos. Andexanet alfa actúa como un señuelo del factor Xa con alta afinidad tanto en su forma directa como indirecta por el factor inhibidor de Xa (DOAC: rivaroxabán, apixabán y edoxabán; HBPM y fondaparinux). Una vez unido el andexanet alfa a los inhibidores del factor Xa, estos son incapaces de unirse al inhibir el factor Xa nativo, lo que permite la restauración de procesos hemostáticos normales⁵.

Andexanet alfa no requiere ningún paso de activación para los factores VIIa (de la vía extrínseca) o IXa (de la vía intrínseca). Andexanet alfa es rápido y activamente eliminado (vida media de 30-60 min), no exhibe efectos detectables procoagulantes o actividad anticoagulante, tal como se plantea en un ensayo de coagulación al examinar los efectos de rivaroxabán y andexanet alfa en el plasma humano sobre el tiempo de protrombina. Su efecto sobre la reversión de la inhibición de factor Xa es dosis dependiente. A dos minutos de finalizado un bolo intravenoso de andexanet alfa, la actividad anti FXa disminuyó en más del 90% y se mantuvo durante la infusión. En un periodo de infusión de 2 h, la reversión completa de la inhibición de la generación de trombinas se mantuvo durante la infusión y luego de 2 h después de terminada, mientras que la actividad anti FXa regresó a niveles similares a los del grupo control. Las dosis que se han utilizado varían de 90-600 mg una vez en bolo, seguido de una infusión continua a 8 mg/min durante 1 h; han sido bien toleradas y no se han reportado eventos adversos. Hoy existen estudios en fase III en los que se

evalúan los efectos para la reversión de la anticoagulación con apixabán en voluntarios sanos de edad avanzada⁷.

Idarucizumab

Es un fragmento de anticuerpo monoclonal con una afinidad por el dabigatrán, aproximadamente 350 veces mayor que la afinidad del dabigatrán por la trombina. La unión al dabigatrán se realiza tanto en su forma libre como en la unida a la trombina, impidiendo así su adhesión a la trombina y neutralizando el efecto anticoagulante. En experimentos *in vitro* de plasma humano enriquecido con dabigatrán, la adición de idarucizumab inhibió por completo el efecto anticoagulante. En un modelo animal en murinos con hemorragia intracraneal, el idarucizumab redujo la expansión de hematoma intracraneal, y en casos de hemorragia extensa disminuyó la mortalidad. En ensayos clínicos en fase I y II realizados en voluntarios sanos, idarucizumab revirtió el efecto anticoagulante de dabigatrán en un lapso de 5 min, de manera dependiente de la dosis; se evaluó mediante el tiempo de trombina diluida, tiempo de trombina, tiempo parcial de protrombina, tiempo de coagulación activado y parámetros de tromboelastografía⁸. La administración de idarucizumab en ausencia de dabigatrán no tuvo efecto sobre los parámetros de coagulación o potencial endógeno de la trombina, lo que sugiere que es poco probable que sea protrombótico. Ha sido probado en dosis crecientes en bolo único de 1 a 8 g, así como en infusión continua. En estos ensayos, fue bien tolerado y no presentó efectos tromboticos ni se informaron efectos secundarios graves. Basándose en estos resultados, en abril de 2015, la FDA concedió una revisión prioritaria a idarucizumab. En el estudio Reversión de dabigatrán anticoagulante Efecto con Idarucizumab (REVERSA AD), que es un estudio clínico abierto en fase III, de un solo brazo, se ensayó la administración de idarucizumab en pacientes que cursaran con hemorragia grave o que requirieran intervenciones quirúrgicas de emergencia y que estuvieran en tratamiento con dabigatrán. A los pacientes elegibles se les dieron 5 g de idarucizumab intravenoso en dos bolos de 50 ml, cada uno de 2,5 g de idarucizumab con 15 min de diferencia. El objetivo principal de valoración fue el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán al final de la infusión de idarucizumab y 4 horas después de la segunda infusión. Se evaluó el tiempo de trombina y el de coagulación de ecarina. En este análisis intermedio, idarucizumab normalizó los resultados de la prueba en 88-98% de los pacientes en cuestión de minutos. En los pacientes tratados con dabigatrán que se someten a procedimientos de urgencia o cirugías, la administración de idarucizumab se asoció con hemostasia intraoperatoria normal en el 94,3% de los casos⁹. Fue bien tolerado, sin efectos secundarios tromboticos o formación de efectos secundarios graves.

Ciparantag

También conocido como PER977 o aripazine es una pequeña molécula sintética, soluble en agua, molécula catiónica diseñada para unirse a todos los DOAC, tanto al factor IIa o al factor Xa como también a las heparinas a través de un enlace no covalente de hidrógeno. Su mecanismo de acción impide la unión de los DOAC a su objetivo endógeno, actuando de esta forma en la reversión del efecto anticoagulante.

El ciparantag tendría el potencial de ser un reversor universal de los diferentes anticoagulantes directos actualmente disponibles. En un estudio experimental con ratones, revirtió el efecto ACO de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y endoxabán. Un ensayo de fase I de 180 voluntarios sanos, ciparantag administrado a una dosis de 100 a 300 mg, revirtió inmediatamente (10 min) los efectos de anticoagulación exhibidos por la mayor dosis de edoxabán y se mantuvo durante las siguientes 24 h. No se observó evidencia de un efecto protrombótico tal como se determina por los fragmentos de protrombina, dímero D, o factor tisular inhibidor de la vía intrínseca y extrínseca. En la actualidad, hay ensayos clínicos en fase I y II para evaluar la eficacia y seguridad de aripazine y se espera que sus resultados sean anunciados en los próximos uno a dos años¹⁰.

Conclusiones

El advenimiento de los DOAC constituye un gran avance en la tromboprofilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. La facilidad de su uso, la amplia ventana terapéutica y el hecho que no requieren control de la anticoagulación y la necesidad solo de ajustes terapéuticos dependientes de la función renal, se ha traducido en el aumento de la utilización de esta clase de medicamentos. Un obstáculo importante asociado con su uso es el temor del paciente y del médico de presentar sangrados importantes y la necesidad de revertir el efecto anticoagulante.

Aunque la necesidad de una reversión inmediata del efecto anticoagulante es rara, la expansión de la utilización de los DOAC hará más frecuente este efecto indeseable. La llegada de estos "antídotos" reversores del efecto anticoagulante, puede dar mayor tranquilidad en la utilización clínica.

Se esperan estudios clínicos que avalen estas perspectivas de control del sangrado indeseado o cuando se requieran cirugías de urgencia en pacientes que se benefician del uso de los DOAC. Hasta el momento, el manejo de estos pacientes debe incluir:

1. Suspensión inmediata de los DOAC.
2. Medidas hemodinámicas de apoyo o reprogramación de la cirugía durante 12-24 h después de la última dosis administrada.
3. Consideración de la utilización de factores hemostáticos PPC.
4. Medidas generales del manejo de cualquier sangrado, incluyendo manejo del sitio comprometido.

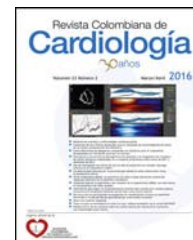
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Camm J, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guías ESC FA 2010. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:e1-83.
2. Suryanarayan D, Schulman S. Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S158-66.

3. Dalal J, Bhawe A, Chaudhry G, et al. Reversal agents for DOACs: Connecting the dots. *Indian Heart J.* 2016;68:559–63.
4. Llau JV, Acosta FJ, Escolarc G, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63:e1–22.
5. Lu G, De Guzman FR, Hollenback SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct oral inhibitors of factor Xa. *Nat Med.* 2013;19:446–51.
6. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, Baker C, Jiang X, Mathiowitz E, Costin J, Steiner S. Abstract 11395: small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation.* 2012;126 21 Suppl:A11395.
7. Crowther M, Levy GG, Lu G, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445): a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. *Blood.* 2014;124:4269.
8. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomized study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113:943–51.
9. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511–20.
10. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371:2141–2.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Uso de antiarrítmicos en el tratamiento de la fibrilación auricular. Estrategia de control del ritmo**Use of antiarrhythmic agents to manage atrial fibrillation. Strategy of rhythm control**Francisco Villegas-García ^{a,b,c}^a Instituto del Corazón de Manizales, Fundación Cardiovascular de Colombia, Manizales, Colombia^b Hospital Departamental Universitario Santa Sofía de Caldas, Manizales, Colombia^c Clínica de la Presentación, SES – Hospital de Caldas, Manizales, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

La restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal pareciese, desde un punto de vista lógico, el estado ideal por el cual se debería luchar en los pacientes con fibrilación auricular ya que la recuperación del ritmo cardiaco normal, tiene en teoría varias ventajas: mejoría de los síntomas así como del estado funcional y la calidad de vida, prevención de episodios de tromboembolia, control del riesgo de desarrollar taquicardiomiopatía, disminución en el remodelamiento auricular, retardo en la progresión de la fibrilación auricular e incluso mejoría en la disfunción ventricular si ésta ya se ha presentado. Pese a todas estas ventajas teóricas, el impacto de la estrategia de mantenimiento del ritmo sobre la mortalidad, específicamente cuando se utiliza terapia farmacológica, aún no ha podido ser demostrado en forma categórica. Esto quizá se deba a que la restauración total del ritmo sinusal normal, es decir tener a los pacientes 100% libres de episodios recurrentes de fibrilación auricular en este momento es una meta imposible de alcanzar por ninguna de las alternativas terapéuticas disponibles. Se estima que la recurrencia anual de fibrilación auricular en quienes reciben amiodarona en forma crónica es tan alta como del 35% y para los otros antiarrítmicos es por lo

menos del 50%. No obstante estas limitaciones, es probable que los sujetos con fibrilación auricular obtengan beneficios incluso de una restauración parcial del ritmo sinusal, específicamente en cuanto a mejoría en los síntomas y atenuación en el remodelamiento eléctrico y estructural auricular y por ende un retardo en la progresión de la historia natural de la fibrilación auricular¹.

Cuando se elige una estrategia de mantenimiento del ritmo, la restauración inicial del ritmo sinusal en aquellos pacientes que están en fibrilación auricular puede realizarse tanto de forma eléctrica como farmacológica, tema que se trata en profundidad en otro segmento de estas guías.

Una vez se haya recuperado el ritmo sinusal por medio de cardioversión o en aquellos pacientes con fibrilación auricular paroxística que se encuentren en ritmo sinusal, la terapia profiláctica busca mantener el ritmo normal del corazón disminuyendo la posibilidad de episodios recurrentes de la arritmia, haciéndolos menos frecuentes, disminuyendo los síntomas y buscando una reducción en la carga de fibrilación auricular, lo que a su vez podría estar asociado con una disminución en el riesgo de progresión de la fibrilación y de sus complicaciones.

Esta terapia deberá establecerse en forma rutinaria en pacientes con fibrilación auricular recurrente ya que solo el 20 al 30% de aquellos que fueron sometidos a cardioversión

Correo electrónico: favg@une.net.co<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.018>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

en forma exitosa, se mantienen en ritmo sinusal a un año sin el uso de medicamentos antiarrítmicos. En consecuencia, esta terapia deberá iniciarse tan pronto como sea posible ya que el 25 al 50% de los pacientes con fibrilación auricular recurrente, lo harán en forma temprana, esto es, en los primeros dos meses. De ahí en adelante la tasa de recurrencia es del 10% por año (recurrencia tardía)².

Rara vez se recomienda la terapia profiláctica en sujetos con un primer episodio de fibrilación auricular y podría evitarse en algunos con episodios infrecuentes de fibrilación en quienes pueda establecerse la terapia abortiva ("pill in the pocket"; pastilla en el bolsillo)².

Para evitar la recurrencia de fibrilación auricular se han utilizado múltiples medicamentos. En nuestro medio los más empleados son la amiodarona, la dronedarona, la propafenona y los betabloqueadores (con la salvedad de que estos solo disminuyen la posibilidad de recurrencia de los episodios de fibrilación auricular si esta es mediada por descarga adrenérgica). La selección del medicamento a utilizar deberá tener en cuenta el estado estructural cardíaco del paciente y siempre primará la seguridad de la medicación sobre su posible efectividad. Esto hace que en pacientes con corazón estructuralmente sano medicamentos como la propafenona y la dronedarona sean de primera elección dejando a la amiodarona como opción de tercera línea (incluso después de la ablación con catéter). En aquellos pacientes con hipertrofia ventricular izquierda la amiodarona es el medicamento de elección. En pacientes con falla cardíaca leve a moderada podría utilizarse la dronedarona o la amiodarona, pero en pacientes con falla cardíaca estadio III-IV o en aquellos con una descompensación de su falla cardíaca en el último mes, el uso de dronedarona está contraindicado, de ahí que en nuestro medio la única alternativa a utilizar sería la amiodarona. En pacientes con enfermedad coronaria deberá evitarse el uso de propafenona, así que la dronedarona y la amiodarona quedan como alternativas farmacológicas a emplear¹.

Fármacos específicos

Betabloqueadores

Los betabloqueadores tienen una eficacia bastante modesta para prevenir las recurrencias de fibrilación y *flutter* auricular y se usan principalmente para el control de la respuesta ventricular. Podrían ser útiles para disminuir las recurrencias en pacientes con fibrilación auricular mediada en forma adrenérgica, en fibrilación auricular asociada a tirotoxicosis y en la relacionada con cirugía cardíaca. Algunos estudios han sugerido que los betabloqueadores podrían ser más efectivos que el placebo e incluso tener una efectividad similar a la del sotalol para prevenir recurrencias de fibrilación auricular luego de cardioversión eléctrica^{3,4}. Los betabloqueadores, además, podrían disminuir el riesgo de fibrilación auricular asociada a falla cardíaca congestiva. Un metaanálisis de siete estudios con un total de 11.952 pacientes, mostró que la terapia con betabloqueadores, en conjunto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos, se asociaba en forma significativa con una reducción en la incidencia de fibrilación auricular del 39 al 28% por 1.000 pacientes/año. Es decir un 27%

en la reducción del riesgo relativo de desarrollar fibrilación auricular⁵.

Amiodarona

Es un antiarrítmico único. A pesar de estar clasificado tradicionalmente como un antiarrítmico del grupo III, podría decirse que es un compuesto con propiedades mixtas que lo incluirían prácticamente en los cuatro grandes grupos de antiarrítmicos. Está en capacidad de bloquear múltiples canales iónicos (IKr, INa, IKur, Ito, ICaL, IKAch e IKs) y además es un antagonista betaadrenérgico no competitivo. Esto significa que a pesar de actuar principalmente como un fármaco del grupo III, tiene un potente efecto de tipo I por sus acciones sobre los canales de sodio y un efecto moderado como antiarrítmico de los grupos II (betabloqueador) y IV (calcio-antagonista).

Su potente efecto antiarrítmico tiene como contraparte el lento comienzo de acción cuando se administra por vía oral, lo que obliga al uso de estrategias de impregnación endovenosa o a la utilización de dosis de carga por vía oral para alcanzar sus efectos con rapidez. Tiene, además, efectos secundarios múltiples e importantes, especialmente extracardíacos, tiroideos, pulmonares, hepáticos y cutáneos cuando se administra en forma crónica.

Su vida media extremadamente larga lo hace un fármaco difícil de manejar en particular cuando se requiere su suspensión por la aparición de efectos secundarios o por la necesidad de realizar procedimientos intervencionistas como mapeo y ablación de ciertas arritmias, durante los cuales su efecto persistente podría hacer difícil o incluso imposible la inducción de la arritmia que se está tratando de controlar⁶.

Adicionalmente, su acción inhibitoria de diferentes vías metabólicas (CYP3A, CYP2C9, P-glicoproteína, etc.) le confiere un número grande de interacciones medicamentosas que pueden llegar a ser serias, en especial con medicamentos que con frecuencia se usan en conjunto con la amiodarona, como la warfarina o la digoxina. El uso de otros fármacos antiarrítmicos, en especial de los grupos I o III, debe evitarse por el riesgo de proarritmia ventricular, en particular taquicardia de puntas torcidas, que rara vez aparece con el uso aislado de amiodarona. También debe tenerse cuidado en su uso combinado con betabloqueadores o calcio-antagonistas por su efecto supresor sobre los nodos sinusal y aurículo-ventricular.

El efecto de la amiodarona para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular, en concreto en aquellos con enfermedad cardíaca estructural, ha sido evidenciado en todo tipo de estudios clínicos. Así mismo, es tal vez el fármaco más efectivo de todos los disponibles en la prevención de episodios recurrentes de fibrilación y *flutter* auricular^{7,8}.

La amiodarona reduce en forma significativa la incidencia de recurrencias sostenidas de fibrilación auricular cuando se compara con placebo, como lo mostró el CHF-STAT, así como cuando se compara con otros fármacos como el sotalol, la propafenona o la dronedarona^{7,9-11}.

Una comparación del tratamiento mixto entre amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol para el tratamiento de *flutter* o fibrilación auricular, mostró que

amiodarona tenía la mayor disminución en la posibilidad de recurrencia de esta arritmia, pero también la más alta tasa de pacientes que experimentaron eventos adversos serios y discontinuación del medicamento debido a estos¹².

Aunque se ha mostrado un incremento en la mortalidad no cardíaca con el uso de amiodarona, tal como se observó en pacientes con falla cardíaca y clase funcional III en el estudio SCD-HeFT¹³, existen datos que hablan de un efecto neutro sobre la mortalidad por todas las causas; por este motivo la amiodarona se considera como el medicamento de elección para arritmias auriculares en pacientes con falla cardíaca congestiva, miocardiopatía hipertrófica e hipertensión arterial en presencia de hipertrofia ventricular izquierda significativa. Además de sus propiedades antiarrítmicas, los efectos benéficos de la amiodarona incluyen su habilidad para controlar la respuesta ventricular elevada, la cual puede ser particularmente deletérea en pacientes con enfermedad cardíaca avanzada. Sin embargo, su uso a largo plazo como agente para el control de la respuesta ventricular no está recomendado por su marcada toxicidad en diferentes órganos. Debido a esta toxicidad tampoco se considera el antiarrítmico de elección (especialmente en pacientes jóvenes con corazón estructuralmente normal) siempre que exista otro medicamento antiarrítmico como posible elección.

El riesgo de complicaciones crónicas es dosis-dependiente y puede llegar incluso a ser fatal. Las dosis crónicas de 200 mg o menos diarios pueden ser efectivas y producen menos efectos secundarios que las dosis altas, pero en todos los casos debe garantizarse una correcta vigilancia hepática, pulmonar, tiroidea y ocular. En pacientes con historia de falla cardíaca, enfermedad coronaria y/o infarto previo e hipertrofia del ventrículo izquierdo, la amiodarona se ha asociado con bajo riesgo de proarritmia, con una incidencia de taquicardia de puntas torcidas de menos del 0,5%¹⁴. Los efectos adversos extra-cardíacos importantes incluyen: neuritis óptica (< 1 al 2%), coloración azul/grisácea de la piel (4 al 9%), fotosensibilidad (25 al 75%), hipotiroidismo (6%), hipertiroidismo (0,9 al 2%), toxicidad pulmonar (1 al 17%), neuropatía periférica (0,3% por año), enzimas hepáticas elevadas (15 al 30%), hepatitis (< 3%) y cirrosis (0,6% anual). Los microdepósitos en la córnea (> 90%) usualmente son asintomáticos⁶.

Con el fin de tratar de disminuir la posibilidad de aparición de estos efectos adversos, se recomienda realizar pruebas de función tiroidea y hepática al inicio de la terapia y luego cada seis meses. Cada año se recomienda hacer electrocardiograma y radiografía de tórax, así como valoración física de la piel, los ojos o cualquier otro órgano del cual se sospeche compromiso.

Dronedarona

Es uno de los fármacos recientemente añadidos al arsenal terapéutico para el control de la fibrilación auricular. Tiene múltiples propiedades electrofisiológicas ya que es un análogo estructural de la amiodarona, pero sin la molécula de yodo, lo cual se asocia con menor incidencia de efectos adversos, pero también con menor efectividad antiarrítmica¹¹.

La capacidad antiarrítmica de la dronedarona y sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad han sido valorados en dos estudios de eficacia y seguridad con buena calidad metodológica y además se ha completado ya un estudio de supervivencia a gran escala.

El estudio EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedare for the Maintenance of Sinus Rhythm) y su contraparte realizada en América, Australia y África (ADONIS)¹⁵, mostraron que la dronedarona a dosis de 400 mg dos veces al día, era superior al placebo en la prevención de recurrencias en pacientes con fibrilación auricular paroxística y persistente y además contribuía al control de la respuesta ventricular. Un análisis *post hoc* de ambos estudios mostró que los pacientes tratados con dronedarona, tenían un 27% de reducción en el riesgo relativo de hospitalización por causas cardiovasculares y muerte.

En el estudio ATHENA (A Placebo Controlled, Double Blind Trial to Assess the Efficacy of Dronedare for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation and Flutter), que incluyó 4.628 pacientes de alto riesgo, se mostró que la terapia con dronedarona prolongaba el tiempo hasta la primera hospitalización cardiovascular o hasta el desenlace fatal por cualquier causa (punto final primario combinado) en el 24% comparada con el placebo, dada principalmente por la reducción en las hospitalizaciones por causa cardiovascular en un 25% y por las hospitalizaciones por fibrilación auricular en un 37%. La mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos, aunque se observó una disminución en la mortalidad cardiovascular con la dronedarona¹⁶.

Existen sin embargo algunos subgrupos de pacientes en los que la dronedarona puede ser deletérea. En el estudio ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedare in Moderate to Severe Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease), hecho en pacientes con falla cardíaca congestiva severa, se observó un aumento en la mortalidad en el brazo de dronedarona comparado con placebo (8 vs. 13,8%), hecho que llevó a la terminación prematura del estudio¹⁷. Por este motivo, se ha considerado contraindicada en pacientes con clase funcional III y IV y en quienes han tenido episodios de falla cardíaca descompensada en forma reciente (últimas cuatro semanas), especialmente si tienen disminución en la función ventricular.

El estudio PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study), realizado en pacientes con fibrilación auricular permanente y factores de riesgo, mostró que el uso de dronedarona aumentaba el desenlace del punto final combinado de enfermedad cerebro-vascular, muerte cardiovascular y hospitalización, motivo por el cual tuvo que ser suspendido en forma prematura, de ahí que en este momento también se considere contraindicada en quienes no ha sido restaurado el ritmo sinusal¹⁸.

Por estos motivos, la dronedarona se recomienda actualmente para el control de la fibrilación auricular paroxística o en pacientes con fibrilación auricular persistente luego de cardioversión, pero no en aquellos con fibrilación auricular permanente o con falla cardíaca avanzada o recientemente descompensada.

Los principales efectos secundarios de la dronedarona son la bradicardia y la prolongación del intervalo QT. La taquicardia de puntas torcidas es, sin embargo, un efecto secundario raro, si bien ha sido reportado.

Este fármaco es metabolizado por las vías enzimáticas de la CYP3A4 y es un inhibidor moderado de la CYP2D6 y la P-glicoproteína. Por tal motivo incrementa los niveles de digoxina y dabigatrán y no debe administrarse con otros inhibidores potentes de la CYP3A4 tales como el ketoconazol o los macrólidos, los cuales podrían potenciar sus efectos. Una de las ventajas de este fármaco respecto a la amiodarona es que la dronedarona puede ser utilizada con warfarina sin que se afecten los niveles de INR.

Se han reportado casos aislados de hepatotoxicidad severa en los primeros seis meses luego del inicio del fármaco, por lo que las enzimas hepáticas deberían ser monitorizadas, especialmente durante ese lapso de tiempo¹.

Propafenona y flecainida

La propafenona es un antiarrítmico del grupo IC, con propiedades de antagonismo de los receptores betaadrenérgicos débiles, que ha demostrado utilidad en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular. Junto con la flecainida (otro antiarrítmico del grupo IC no disponible en Colombia), la propafenona está recomendada como un fármaco de primera línea para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes sin enfermedad cardíaca estructural asociada (falla cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda significativa, infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria con isquemia documentada). Estos medicamentos incrementan la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo^{19,20} y adicionalmente tiene efecto inotrópico negativo, así que deben evitarse en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

Ambos medicamentos reducen la tasa de recurrencia de fibrilación auricular en dos tercios²¹, sin que uno sobre el otro tenga ventaja significativa en efectividad.

En un metaanálisis de propafenona, la incidencia de fibrilación auricular recurrente fue de 55,4% a los seis meses y de 56,8% a un año. La mortalidad asociada al uso de propafenona fue del 0,3%²².

La eficacia de la propafenona (por lo menos en su presentación de liberación sostenida), fue estudiada en el *North American Recurrence of Atrial Fibrillation Trial* (RAFT) y en su equivalente europeo (ERAFT). Ambos estudios mostraron que la propafenona de liberación prolongada era superior al placebo para prolongar el tiempo hasta la primera recurrencia sintomática de fibrilación auricular paroxística en pacientes con enfermedad cardíaca estructural leve^{21,23}.

Estos medicamentos pueden producir enlentecimiento de la frecuencia auricular en los pacientes con *flutter* atrial, llevando a un fenómeno de conducción aurículo ventricular (AV) 1 a 1 con un incremento correspondiente en la respuesta ventricular, por lo que en estos se recomienda siempre su uso en conjunto con un fármaco con propiedades de bloqueo sobre el nodo AV. Puede observarse además un incremento en la duración del PR y del QRS de hasta un 25% comparado con los valores basales. Un incremento en la duración del QRS mayor a este 25% podría ser un marcador de proarritmia²⁴. Ambos fármacos deben ser utilizados con prudencia en aquellos pacientes con trastornos significativos de la conducción AV de base (bloqueo AV de primer grado avanzado, trastornos de la conducción intraventricular,

bloqueo de rama, etc.), cuando no tengan implantado un marcapasos definitivo.

Los efectos secundarios extracardiacos son poco frecuentes e incluyen mareo, náusea y alteraciones visuales. La propafenona puede dejar además un sabor metálico en la boca.

La propafenona es metabolizada por la CYP2D6, la cual está ausente en aproximadamente el 7% de la población (metabolizadores lentos) y que es además inhibida por la quinidina, la fluoxetina y los antidepresivos tricíclicos entre otros. Estas interacciones junto con la susceptibilidad genética, pueden llevar a concentraciones anormalmente elevadas de propafenona en sangre aumentando la posibilidad de efectos adversos.

Sotalol

Es un antiarrítmico del grupo III que inhibe la corriente IKr y tiene además efecto betabloqueador, así que por tanto capacidad para disminuir la frecuencia cardíaca por acción sobre el nodo sinusal y teniendo efecto sobre el nodo AV, lo que permite un beneficio adicional para el control de la respuesta ventricular durante las recurrencias de fibrilación auricular.

El sotalol no ha mostrado eficacia para convertir la fibrilación nuevamente a ritmo sinusal, pero sí efectivo para prevenir recurrencias de fibrilación auricular. En el *d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter dose efficacy study*, este medicamento prolongaba en forma significativa el tiempo hasta la primera recurrencia sintomática de la arritmia²⁵.

Es significativamente menos efectivo que la amiodarona para el mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular paroxística como lo mostró el CTAF (Canadian Trial of Atrial Fibrillation) y el SAFE-T (Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial)^{8,10}. A dos años, aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con sotalol permanecen en ritmo sinusal, comparados con el 60% de los pacientes tratados con amiodarona. La eficacia del sotalol fue similar a la de los antiarrítmicos del grupo I, pero inferior a la amiodarona de acuerdo con un subestudio del AFFIRM⁷.

Se elimina por vía renal, de manera que debe utilizarse con precaución o incluso evitarse en pacientes con enfermedad renal crónica o función renal inestable. Los efectos secundarios más frecuentes son hipotensión y bradicardia, con una incidencia que va entre el 6 y el 10%. Produce también prolongación del intervalo QT en el 1 al 4% de los pacientes, usualmente dentro de los primeros días de inicio, por lo que debe evitarse en pacientes con intervalo QT prolongado de base o en aquellos que reciben otros medicamentos que prolonguen el QT en forma significativa. Durante el seguimiento de los pacientes que utilicen sotalol deben realizarse en forma periódica, valoración de potasio y magnesio séricos y pruebas de función renal.

Algunos expertos recomiendan el inicio intrahospitalario del sotalol en aquellos pacientes que no tienen un desfibrilador implantado, con el fin de poder tener monitorización electrocardiográfica y observar si aparece prolongación del intervalo QT o episodios de arritmias ventriculares.

Dofetilide

Es un inhibidor potente y selectivo de la corriente IKr, que puede ser considerado para el control de pacientes con fibrilación auricular, que estén en bajo riesgo de desarrollar taquicardia de puntas torcidas secundaria a prolongación del intervalo QT.

El estudio SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide), mostró que el 58% de los pacientes que recibían la dosis máxima de dofetilide se mantenían en ritmo sinusal a un año, comparado contra un 40 y 37% de quienes recibieron las otras dos dosis valoradas y con solo el 25% de los pacientes en el grupo que recibió placebo²⁶. El estudio mostró, además, que era casi dos veces más efectivo para la prevención a largo plazo del *flutter* auricular que de la fibrilación auricular (73 vs. 40%).

En el estudio DIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide), se valoraron pacientes con función ventricular disminuida, infarto de miocardio previo o ambos. En estos, el dofetilide mantuvo el ritmo sinusal a un año en el 79%, comparado con el 42% de aquellos en el grupo placebo²⁷.

En Estados Unidos se considera imperativo el inicio intrahospitalario de este medicamento, por el riesgo de prolongación excesiva del intervalo QT, el cual se produce en aproximadamente el 5% de los casos. La incidencia de taquicardia de puntas torcidas fluctúa entre 0,6 y 3,3%; más de un 60% de los episodios ocurre en los primeros tres a cuatro días luego del inicio del medicamento.

Tiene excreción renal, por lo que su dosis debe ser ajustada de acuerdo con la función renal y no ser utilizado en pacientes con enfermedad renal severa, hipokaliemia, hipomagnesemia o un intervalo QT mayor de 500 milisegundos. Si el intervalo QT se prolonga a más de 500 milisegundos o más de un 15% respecto al valor basal, deberá disminuirse la dosis.

Disopiramida

Es un fármaco bloqueador de los canales de sodio, con un potente efecto anticolinérgico e inotrópico negativo que se ha utilizado para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular²⁸. Por su potente efecto vagolítico se ha considerado útil en pacientes con fibrilación auricular mediada por estímulo vagal, aunque no existe mucha evidencia que avale esta práctica. Por su efecto inotrópico negativo podría ser útil en pacientes con fibrilación auricular en el contexto de miocardiopatía hipertrófica con obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Quinidina

La quinidina, uno de los primeros medicamentos utilizados para el manejo de la fibrilación auricular, es un fármaco del grupo IA, con un efecto de inhibición sobre los canales de sodio a frecuencias cardíacas elevadas, pero también tiene un efecto de bloqueo sobre los canales de potasio a frecuencias cardíacas bajas así como un efecto vagolítico y de bloqueo sobre receptores alfa-adrenérgicos.

Ha caído en desuso por hallazgos que sugieren que puede incrementar la mortalidad, al igual que la disopiramida²⁹.

No tiene efecto depresor de la función ventricular y puede usarse en pacientes con enfermedad renal avanzada, por lo que podría considerarse cuando no pueda suministrarse ninguno de los otros fármacos antes discutidos; requiere monitorización electrocardiográfica estricta durante su inicio.

Agentes en investigación

Un grupo de análogos de la amiodarona se encuentra en el momento en investigación, en diferentes fases de desarrollo.

La celivarona (SSE149744C), ya ha sido valorada contra placebo en un estudio de fase II, el MAIA (Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Recent Atrial Fibrillation or Flutter). Al igual que con la dronedarona, las dosis más altas de celivarona tienden a ser menos efectivas que las más bajas. Dichas dosis han mostrado una incidencia de recurrencia de fibrilación a 90 días del 52,1% comparada con 67,1% en el grupo placebo³⁰.

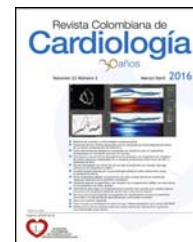
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246–80.
2. Camm AJ, Savaliev I, Yen Ho S, et al. Atrial Fibrillation. En: *Electrophysiological Disorders of the Heart. Second Edition. Chapter 42 (Electronic Edition)*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
3. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stagl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:139–46.
4. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: Sotalol vs. Bisoprolol. *Eur Heart J*. 2001;22:1504–10.
5. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation after beta-blocker treatment in heart failure: A meta-analysis. *Eur heart J*. 2007;28:457–62.
6. Nattel S, Gersh BJ, Opie LH. Antiarrhythmic drugs and strategies. En: *Drugs For The Heart. Eighth Edition* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 272–331.
7. AFFIRM Investigators, First Antiarrhythmic Drug Substudy. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:20–9.
8. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913–20.
9. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, for the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. 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-STST). *Circulation*. 1998;98:2574–9.

10. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861–72.
11. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1089–95.
12. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329–45.
13. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–37.
14. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2007;356:935–41.
15. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. For the EURIDIS and ADONIS Investigators. *N Engl J Med*. 2007;357:987–99.
16. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. g Torp-Pedersen C et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360:668–78.
17. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678–87.
18. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268–76.
19. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781–8.
20. Study CASH, Siebels J, et al. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Am J Cardiol*. 1993;72:109–13.
21. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, et al. Rythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;92:941–6.
22. Reimold SC, Maisel Wh, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1998;82:66N–71N.
23. Meinertz T, Lip GYH, Lombardi FA, et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study), ERAFT investigators. *Am J Cardiol*. 2002;90:1300–6.
24. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, et al. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:161–73.
25. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter, for the d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol*. 1999;84:270–7.
26. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: The Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) Study, for the Dofetilide Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation*. 2000;102:2385–90.
27. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Substudy. *Circulation*. 2001;104:292–6.
28. Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, et al. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J*. 1988;9:284–90.
29. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:719–28.
30. Savelieva I, Camm J. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: Current antiarrhythmic drugs, investigational agents and innovative approaches. *Europace*. 2008;10:647–65.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

¿Cuándo seleccionar control del ritmo o control de la frecuencia en fibrilación auricular?**When to select control of the rhythm or control of the frequency in atrial fibrillation?****Víctor Manuel Velasco*, Fernando Rosas, Juan Felipe Betancourt, Juan Manuel Camargo y David Santacruz***Departamento de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016

La fibrilación auricular es un problema muy común y su prevalencia aumenta con la edad (35% de los pacientes mayores de 80 años la tienen)¹ y con otros factores de riesgo (hipertensión, obesidad, diabetes, falla cardíaca, apnea del sueño, etc.)². Esta prevalencia alta se asocia además con un tratamiento costoso.

El tratamiento de la fibrilación auricular incluye los siguientes aspectos:

1. Manejo de la enfermedad subyacente y de los factores de riesgo para fibrilación auricular.
2. Prevención de tromboembolia.
3. Control de la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular (control de la frecuencia).
4. Restauración y mantenimiento del ritmo sinusal normal (control del ritmo).

En este artículo se discutirán los apartados 3 y 4: cuándo seleccionar control de la frecuencia o del ritmo en pacientes que no están en una fase aguda, descompensados. El manejo de urgencias en fibrilación se tratará en otros capítulos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: velascovm@gmail.com (V.M. Velasco).

Control de la frecuencia

El control de la frecuencia ventricular durante fibrilación auricular, es una consideración fundamental en todos los pacientes. Pocos casos no necesitan una terapia específica para el control de la frecuencia, y estos constituyen los pacientes que tienen enfermedad del sistema de conducción cardíaco. Este grupo requiere vigilancia dado que pueden evolucionar a bradicardia sintomática. Algunos casos tienen fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida, seguida de bradicardia durante ritmo sinusal por enfermedad del nodo sinusal asociada, lo cual se conoce como síndrome de bradicardia-taquicardia. Sin embargo, la bradicardia espontánea o inducida que se documenta al terminar un episodio de fibrilación auricular puede darse por disfunción transitoria del nodo sinusal. Si el control del ritmo de la fibrilación auricular no es posible, algunos pacientes pueden requerir implante de marcapasos definitivo para evitar la bradicardia y facilitar el manejo farmacológico³.

Los tres trabajos más extensos que analizan la estrategia de control de frecuencia versus el control del ritmo en fibrilación auricular, son los estudios AFFIRM, RACE y AF-CHF y todos llegan a la misma conclusión: el control del ritmo no es superior al control de la frecuencia en términos de morbilidad y mortalidad. La estrategia de control de la frecuencia es una opción legítima primaria de tratamiento.

Según el AFFIRM⁴, que es el estudio más vasto, el objetivo del control de la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular, es lograr una frecuencia cardíaca en reposo menor o igual a 80 latidos por minuto. También se debe buscar una frecuencia cardíaca máxima durante la prueba de la caminata de los 6 minutos menor o igual a 110 latidos por minuto o durante la monitorización de Holter ambulatorio electrocardiográfico de 24 horas, una frecuencia cardíaca promedio menor o igual a 100 latidos por minuto. El control óptimo de la frecuencia es una estrategia importante; impacta en la calidad de vida, disminuye la morbilidad y reduce el riesgo de desarrollar miocardiopatía inducida por taquicardia.

Datos más recientes derivados del estudio RACE⁵ en fibrilación auricular permanente, indican que una estrategia más laxa o indulgente de frecuencia (frecuencia cardíaca en reposo menor de 110 latidos por minuto), puede ser efectiva y fácil de lograr, y es una opción razonable en pacientes con función ventricular izquierda preservada.

El estudio AF-CHF⁶ se realizó en pacientes que tenían mala función ventricular y no mostró beneficios de control del ritmo versus control de la frecuencia en pacientes con fibrilación auricular y terapia médica óptima: anti-coagulantes, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y espironolactona. El estudio en mención confirmó que la estrategia de control de la frecuencia es un camino legítimo de tratamiento en los pacientes con falla cardíaca y resaltó la importancia de tratar las comorbilidades en los pacientes con fibrilación auricular.

Los agentes farmacológicos de mayor uso para lograr el control de la frecuencia son los betabloqueadores y los antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo). La digoxina se emplea comúnmente en combinación con los anteriores para obtener un control satisfactorio de la frecuencia, en tanto que la digoxina sola puede ser la terapia primaria en presencia de hipotensión o falla cardíaca⁷. En otros capítulos de estas guías se indica cómo se pueden seleccionar los medicamentos para el control de la frecuencia ventricular (con base en la severidad de los síntomas y de las comorbilidades) y en qué casos la ablación del nodo aurículo-ventricular y el implante de un dispositivo de estimulación cardíaca son una opción para pacientes con falla cardíaca importante y rápida respuesta ventricular después de una terapia farmacológica máxima o para pacientes con edad avanzada o pobre pronóstico que no son candidatos a una ablación.

Recomendaciones

Según las guías de 2014 de la AHA/ACC/HRS de manejo de la fibrilación auricular las recomendaciones para el control de frecuencia son las siguientes¹:

Clase I

- En fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente se recomienda el control de la respuesta ventricular con betabloqueadores o antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos (nivel de evidencia B).
- Los pacientes que refieren síntomas durante una actividad física deben valorarse durante el ejercicio para realizar

los ajustes farmacológicos necesarios (nivel de evidencia C).

Clase IIa

- Una estrategia de control de frecuencia cardíaca (en reposo menor de 80 por minuto) es razonable en pacientes sintomáticos con fibrilación auricular (nivel de evidencia B).
- La ablación del nodo aurículo-ventricular con implante de marcapasos definitivo es una opción racional para el control de la frecuencia cardíaca cuando la terapia farmacológica es inadecuada y no se ha logrado estabilizar el ritmo (nivel evidencia B).

Clase IIb

- Una estrategia del control de la frecuencia laxo o indulgente (frecuencia cardíaca en reposo menor de 110 latidos por minuto), puede ser útil a largo plazo en pacientes asintomáticos y con función ventricular izquierda preservada (nivel de evidencia B).
- Puede usarse amiodarona oral cuando otras medidas son ineficaces o están contraindicadas (nivel de evidencia C).

Control del ritmo

Las estrategias para restaurar y mantener el ritmo sinusal incluyen una combinación de procedimientos: cardioversión eléctrica o farmacológica, medicamentos antiarrítmicos, ablación con catéter o con criobalón y ablación quirúrgica. Algunos pacientes pueden necesitar marcapasos para prevenir bradicardia y pausas que faciliten la inducción de fibrilación auricular³.

Los medicamentos antiarrítmicos constituyen la primera línea de terapia para prevenir recurrencias de fibrilación auricular. Se utilizan bloqueadores de los canales de sodio (clase I) como propafenona y flecainida o bloqueadores de los canales de potasio (clase III) como amiodarona y sotalol. Son medicamentos moderadamente efectivos. La recurrencia de fibrilación auricular con fármacos antiarrítmicos es de 50% a 6-12 meses; además estas medicaciones tienen un perfil de seguridad limitado. Pueden prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma y causar *torsades de pointes* y muerte súbita. Pueden convertir una fibrilación auricular en un *flutter* auricular con conducción 1:1 y respuesta ventricular muy rápida, de ahí que conviene asociarles bloqueadores del nodo aurículo-ventricular como los antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos o los betabloqueadores⁷.

Otra razón para considerar la terapia de control de ritmo con medicamentos antiarrítmicos como primera elección, es la de temporizar y de acuerdo con la evolución, determinar cuál es la mejor terapia a largo plazo, teniendo como objetivo final la ablación con catéter.

Recomendaciones

Según las guías de 2014 de la AHA/ACC/HRS las recomendaciones que se sugieren con los medicamentos antiarrítmicos para el mantenimiento de ritmo sinusal son las siguientes¹:

Clase I

- Antes de iniciar medicamentos antiarrítmicos se deben controlar los factores precipitantes y las causas reversibles de fibrilación auricular (nivel de evidencia C).
- Se recomiendan los antiarrítmicos amiodarona, dofetilide, dronedarone, flecainida, propafenona y sotalol en fibrilación auricular para el mantenimiento del ritmo sinusal de acuerdo con la enfermedad cardíaca subyacente y las comorbilidades (nivel de evidencia A).
- Los riesgos de los antiarrítmicos, incluida la proarritmia, deben considerarse antes de iniciar terapia con cada medicamento (nivel de evidencia C).
- Por sus efectos tóxicos la amiodarona solo debe utilizarse después de analizar sus riesgos y cuando otros agentes hayan fallado o estén contraindicados (nivel de evidencia C).

Clase IIa

- La estrategia de control del ritmo con terapia farmacológica puede ser útil en los pacientes con fibrilación auricular para el tratamiento de la taquicardiomiopatía (nivel de evidencia C).

Clase IIb

- Se puede continuar terapia con medicamentos antiarrítmicos cuando las recurrencias de fibrilación auricular son infrecuentes y bien toleradas y el fármaco ha reducido frecuencia o síntomas (nivel de evidencia C).

El reconocimiento realizado por Haissaguerre et al. en 1998⁸, de que la mayoría de los disparadores de fibrilación auricular se localizan en las venas pulmonares, cambió el manejo de la misma porque impulsó el desarrollo de la ablación para prevenir recurrencias de fibrilación auricular enfocada en el aislamiento de las venas pulmonares. Los mecanismos que mantienen o sostienen la fibrilación auricular no están claros y por esto las otras técnicas ablativas complementarias son empíricas: líneas de bloqueo en varias partes de las aurículas, ablación de los electrogramas fraccionados (CAFE) y ablación de los rotores y de los plexos gangliónicos⁷.

La ablación inicial en los casos de fibrilación auricular paroxística se realiza alrededor del antro de las venas pulmonares. La mayor eficacia se logra en los pacientes que tienen fibrilación auricular paroxística aislada (lone atrial fibrillation) y menos de 60 años de edad. Los pacientes con fibrilación auricular persistente requieren además ablación en otros sitios como la vena cava superior, el seno coronario y las paredes auriculares.

Varios factores influyen en la eficacia y seguridad de la ablación; estos son: el tipo de fibrilación auricular (paroxística versus persistente versus largamente persistente), el grado de síntomas y el número de comorbilidades. La mayoría de los estudios de ablación con catéter se han realizado en personas jóvenes y sanas con fibrilación auricular paroxística refractaria a una o más drogas antiarrítmicas. La seguridad y eficacia del procedimiento están menos establecidos en los pacientes con fibrilación auricular largamente persistente, en los muy ancianos y en aquellos con falla cardíaca significativa incluyendo taquicardiomiopatía¹.

En el trabajo de Haissaguerre, utilizando como criterio de éxito en ablación de fibrilación auricular la ausencia de fibrilación auricular o de taquicardia auricular mayor de 30 segundos de duración, con una sola ablación, el procedimiento fue exitoso en el 40%, 37% y 29% a uno, dos y cinco años respectivamente. En los pacientes que requirieron dos o más ablaciones el porcentaje de éxito después del último procedimiento fue de 87, 81 y 63% a uno, dos y cinco años, respectivamente⁷.

La reconexión de las venas pulmonares es la causa más frecuente de recurrencia de fibrilación auricular y la mayoría ocurre en los primeros seis meses postablación sin que indique falla del tratamiento a largo plazo. Se puede iniciar tratamiento con drogas antiarrítmicas que usualmente son más efectivas después de una ablación. En los casos con fibrilación auricular persistente postablación se debe practicar cardioversión. Algunos casos responden a los fármacos antiarrítmicos y en otros casos puede ser necesaria una segunda ablación.

Las complicaciones de la ablación de fibrilación auricular son: taponamiento cardíaco, accidentes cerebrovasculares, fístula atrioesofágica, estenosis de venas pulmonares, hematomas y pseudoaneurismas femorales, lesión de nervio frénico y taquicardias auriculares. La mortalidad relacionada con la ablación con catéter en fibrilación auricular es de 1 por 1.000. En un estudio mundial de seguimiento del procedimiento se encontraron complicaciones en el 4,5% de los casos, pero si se incluye el *flutter* auricular atípico iatrogénico la tasa de complicaciones se eleva al 14%⁹.

El criobalón está disponible recientemente como un nuevo método para practicar ablación de fibrilación auricular. Proporciona una ablación circunferencial a diferencia de la ablación punto a punto que se realiza con radiofrecuencia. Los resultados agudos y a largo plazo son similares. Las complicaciones del procedimiento son muy parecidas excepto la incidencia de lesión del nervio frénico que con criobalón es más elevada (6%); ocurre cuando se practica la ablación en la vena pulmonar superior derecha. La estrategia de estimular la región del nervio frénico cuando se realiza la ablación de las venas derechas vigilando los signos de parálisis del frénico, ha disminuido la incidencia de esta complicación¹⁰.

Aunque una estrategia inicial de control de la frecuencia es razonable para muchos pacientes, para otros existen consideraciones a favor del control del ritmo que deben analizarse. La restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal se asocia con mejoría de los síntomas y de la calidad de vida. Otros factores a favor del control del ritmo incluyen la dificultad para lograr un control adecuado de la frecuencia, la edad en pacientes jóvenes, la taquicardiomiopatía, el primer episodio de fibrilación auricular y la preferencia del paciente. La progresión de fibrilación auricular de paroxística a permanente se asocia a remodelamiento eléctrico y estructural que puede ser irreversible. Una intervención precoz con estrategia de control del ritmo puede prevenir la progresión de la fibrilación auricular y ser benéfica³.

Recomendación

Las siguientes son las recomendaciones de las guías 2014 AHA/ACC/HRS acerca de las indicaciones de ablación con catéter para mantenimiento de ritmo sinusal¹:

Clase I

- La ablación con catéter es útil en fibrilación auricular paroxística, sintomática, refractaria o con intolerancia al menos a una droga antiarrítmica clase I o clase III cuando la estrategia de control del ritmo es la deseada (nivel de evidencia A).

Clase IIa

- La ablación con catéter es razonable en algunos pacientes con fibrilación auricular persistente, sintomática, refractaria o con intolerancia al menos a una medicación antiarrítmica clase I o clase III (nivel de evidencia A).
- En pacientes con fibrilación auricular paroxística, sintomática y recurrente, la ablación con catéter puede ser la estrategia inicial del control del ritmo antes de ensayos terapéuticos con medicamentos antiarrítmicos después de poner en la balanza los riesgos y beneficios de las drogas y de la ablación (nivel de evidencia B).

Clase IIb

- La ablación con catéter puede considerarse en pacientes sintomáticos con fibrilación auricular largamente persistente (más de 12 meses), refractaria o con intolerancia al menos a una droga antiarrítmica clase I o clase III cuando la estrategia de control del ritmo es la deseada (nivel de evidencia B).
- La ablación con catéter puede considerarse antes de iniciar terapia antiarrítmica con drogas clase I o III en pacientes con fibrilación auricular persistente, sintomática cuando la estrategia de control del ritmo es la deseada (nivel de evidencia B).

En conclusión, ¿cuándo seleccionar control de la frecuencia o cuándo del ritmo? En algunos casos la elección de la estrategia es obvia y fácil. En otros, ambos caminos, control de la frecuencia o control del ritmo, son válidos. En esta situación se compromete al paciente y a su familia en el proceso de toma de decisiones. Se deben explicar los potenciales beneficios y riesgos de cada estrategia. Hay pacientes que comienzan con estrategia de control del ritmo y se enfrentan a una evolución tórpida, no satisfactoria, de

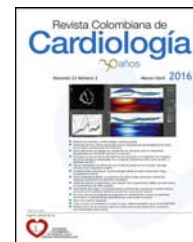
ahí que pasan rápidamente a la estrategia de control de la frecuencia. En otros la historia se da al contrario; por tanto, se debe individualizar cada caso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:e199–267.
2. Go AS, Hyleck EM, Phillips KA, 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.
3. Moukabay T, Gonzalez MD. Management of atrial fibrillation. *Med Clin N Am*. 2015;99:781–94.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2002;347:1825–33.
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2002;347:1834–40.
6. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Eng J Med*. 2008;358:2667–77.
7. Waldo AL. Rate control versus rhythm control in atrial fibrillation: lessons learned from clinical trials of atrial fibrillation. *Science Direct*. 2015. Disponible en: www.sciencedirect.com.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Eng J Med*. 1998;339:659–66.
9. Cappato R, Calkins H, Chen SA, 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.
10. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011;8:1441–51.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Estrategias para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular**Strategies for control of heart rate in patients with atrial fibrillation****Alberto Negrete-Salcedo^{a,b,c,*} y Efraín Gil-Roncancio^{a,b,c}**^a Servicio de Electrofisiología, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia^b Clínica de Occidente, Cali, Colombia^c Clínica Castellana, Cali, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2016

Cuando no es posible mantener el ritmo sinusal, uno de los objetivos es controlar la respuesta ventricular dentro de un rango razonable mientras que la fibrilación persiste. Esto se conoce como «control de la frecuencia». Tal estrategia bien implementada tiene efectos benéficos para el paciente pues mejora la calidad de vida y reduce la morbilidad y la posibilidad de desarrollar taquicardiomiopatía¹.

La mayoría de pacientes con fibrilación auricular requiere medicamentos para disminuir la respuesta ventricular. Es necesario hacerlo ya que las frecuencias altas empeoran los síntomas. Cuando una persona entra en ritmo de fibrilación auricular y no recibía previamente ningún medicamento antiarrítmico, generalmente tiene una frecuencia que oscila entre 110 y 125 latidos por minuto². Adicionalmente, estudios recientes relacionan la falta del control de la frecuencia cardíaca con la progresión de la enfermedad hacia formas sostenidas de la misma³.

La fibrilación auricular puede producir síntomas y alteraciones funcionales cardiovasculares por varios mecanismos. En primer lugar está la pérdida de la contribución auricular en el llenado ventricular, la cual es más notoria cuando la frecuencia cardíaca supera los 100 latidos por

minuto⁴, debido a que mientras la frecuencia aumenta, el tiempo de llenado diastólico disminuye. Dado que muchos de los pacientes que desarrollan esta arritmia tienen otras patologías coexistentes que causan disfunción diastólica como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus o enfermedad valvular, el llenado ventricular puede tener un efecto crítico en el mantenimiento de una fracción de eyección adecuada. Es por eso que en algunos casos los aumentos leves de la frecuencia pueden relacionarse con síntomas graves de falla cardíaca, incluso con edema pulmonar o colapso hemodinámico.

El desarrollo de disfunción ventricular en pacientes sometidos crónicamente a frecuencias altas, recibe el nombre de «miocardiopatía inducida por taquicardia⁵ o «taquicardiomiopatía», que es una alteración que produce disminución progresiva de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, puede asociarse con aumento en el tamaño de las cavidades y llevar a diferentes grados de insuficiencia mitral funcional, en un círculo vicioso con deterioro progresivo de las condiciones del enfermo. A pesar de lo grave de los cambios, se ha demostrado que el control adecuado de la frecuencia, puede revertir el daño miocárdico y en algunos casos se han visto mejorías dramáticas en la función ventricular después de un tratamiento apropiado⁶.

El control de la frecuencia es la conducta más usada por los médicos que tratan pacientes con fibrilación auricular, hecho que se debe a consideraciones de índole práctico,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.negrete@imbanaco.com.co
(A. Negrete-Salcedo).

ya que es la estrategia más simple y menos costosa. En países o regiones con limitaciones económicas y geográficas el paciente suele consultar en etapas muy avanzadas de su enfermedad, siendo el control de la frecuencia la única alternativa práctica. Además de la patología de base que pueda tener el paciente, la fibrilación auricular produce cambios eléctricos y funcionales en sus aurículas que hacen que ésta se perpetúe, habiéndose comprobado que «la fibrilación auricular genera más fibrilación auricular». A pesar de que algunos pacientes pueden salir nuevamente a ritmo sinusal, es común que la fibrilación auricular se reitere con el paso del tiempo y por eso tengan síntomas recurrentes.

Durante el tratamiento es importante establecer si el control de la frecuencia ha sido adecuado. Algunos autores proponen mantener la frecuencia un poco por encima de la que tienen grupos de control en ritmo sinusal, aduciendo alteraciones del llenado ventricular. Además de mantener control sobre la frecuencia en reposo, un tratamiento adecuado debe brindar control sobre la frecuencia en ejercicio. Al respecto se sabe que los betabloqueadores como el verapamilo y el diltiazem son más efectivos que la digoxina durante el ejercicio. Así mismo, recientemente se ha encontrado evidencia suficiente que plantea un riesgo aumentado de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular en quienes se utiliza digoxina^{7,8}, de modo que el uso del medicamento debe limitarse para casos específicos con vigilancia estricta de la digoxemia, las interacciones farmacológicas y las alteraciones electrolíticas. Se recomienda mantener al paciente con fibrilación auricular dentro de las siguientes estrategias⁹.

Estrategia farmacológica (tabla 1)

Obtener frecuencias cardíacas en reposo en cifras inferiores a 80 latidos por minuto e inferiores a 100 latidos por minuto durante ejercicio son los parámetros que se escogen en la mayoría de estudios clínicos incluyendo el AFFIRM y se alcanzan con el tratamiento médico en cerca del 60% de los casos¹⁰.

- En reposo: frecuencia entre 60-80 latidos por minuto.
- En ejercicio: frecuencia entre 90-115 latidos por minuto.
- En Holter: promedio inferior a 100 latidos por minuto.
- Durante procesos sobreagregados y estados descompensados: menos de 110 lpm.

Infortunadamente, en el estudio AFFIRM se encontró que un porcentaje importante de pacientes (22-37%) no lograba permanecer dentro de los rangos esperados de frecuencia cardíaca, pese a todos los esfuerzos terapéuticos.

Betabloqueadores

Son los medicamentos más utilizados para este fin; en el estudio AFFIRM fueron los más efectivos ya que controlaron la respuesta ventricular en un 70% vs. 54% para calcioantagonistas. Además se pueden asociar con digoxina en pacientes con falla cardíaca.

Calcioantagonistas no dihidropiridínicos

Diltiazem y verapamilo son los más empleados y se dispone de ellos por vía oral. Disminuyen la respuesta ventricular en reposo y tras ejercicio, pero tienen limitaciones pues no se recomienda ampliamente su asociación con betabloqueadores o su uso en pacientes con falla cardíaca descompensada ni en aquellos con síndrome de pre-excitación ya pueden acelerar la conducción anterógrada por el haz anómalo y precipitar episodios de fibrilación ventricular.

Digoxina

Hoy en día su uso ha decrecido y es una terapia de segunda línea; su inicio de acción es lento, así que no se utiliza para el control rápido de la respuesta ventricular debido a que ejerce su efecto por aumento del tono parasimpático de base y limita su efecto durante el ejercicio, estrés fisiológico u otros periodos de incremento del tono simpático. Administrado por vía oral disminuye la respuesta ventricular en reposo pero no durante ejercicio; se puede combinar con betabloqueadores y calcioantagonistas y también utilizarse en pacientes con falla cardíaca descompensada. Su ventana terapéutica se estrecha en pacientes con falla renal, en ancianos y con el uso concomitante de calcioantagonistas y amiodarona, que aumentan los niveles séricos, en cuyos casos se recomienda titular los niveles en sangre ya que cifras mayores a 0,9 ng/ml se asocian con incremento de la mortalidad.

Amiodarona

Sus potenciales efectos tóxicos, las interacciones farmacológicas y el hecho de no ser superiores en el control de la respuesta ventricular a los betabloqueadores o a los calcioantagonistas, limitan su uso en esta indicación. Antes de usar este medicamento se deben considerar los riesgos: se sabe que presenta efecto proarrítmico incluyendo taquicardia ventricular polimorfa, y por sus efectos secundarios se debe discontinuar hasta en un 30% de los casos. Los más frecuentes son toxicidad tiroidea, fotosensibilidad y alteración de los niveles de anticoagulación debido a su interacción con la warfarina.

Una frecuencia ventricular promedio menor de 60 latidos por minuto sugiere disfunción del nodo aurículo-ventricular o un efecto inadecuado de medicamentos como betabloqueadores, digoxina, calcioantagonistas, clonidina y amiodarona entre otros. Si el ritmo de base es de fibrilación auricular y los intervalos R-R se observan regulares, el diagnóstico es bloqueo aurículo-ventricular completo.

Estrategia no farmacológica: ablación del nodo aurículo-ventricular

Es una estrategia altamente efectiva pero debe reservarse para pacientes refractarios al tratamiento farmacológico, pues implica implante de marcapasos con dependencia del mismo. Se reserva su uso en pacientes ancianos o que han desarrollado taquicardiomiopatía y en quienes la posibilidad de éxito de ablación curativa de la fibrilación auricular es

Tabla 1 Medicamentos para uso parenteral en el control de la respuesta ventricular de pacientes con fibrilación auricular (útiles también en *flutter* y taquicardia atrial)

Medicamento	Dosis	Presentación
Amiodarona para uso parenteral	<i>Esquema convencional:</i> 150 mg en 100 ml D5% para 10 minutos. Luego preparar una mezcla de 900 mg en 500 ml D5%, de los cuales se pasan en las siguientes 6 horas 200 ml y en las 18 restantes 300 ml (dosis total de ataque = 1050 mg en 24 horas) <i>Esquema simplificado:</i> Bolo: 5 mg/kg en 250 ml de D5% en 20 – 120 minutos Mantenimiento: 10 mg/kg/día para infusión continua en D5% Aplicación rápida de 0,5-1 mg IV y luego 0,25 mg cada 2-4 horas, para un total en 24 horas menor de 1,5 mg	Ampollas de 3 ml = 150 mg (50 mg/ml)
Digoxina	Bolo: 500 microgramos/kg/min durante 1 minuto y luego 50 microgramos/kg/min durante 4 minutos Mantenimiento: titular entre 50-200 microgramos/kg/min	Ampollas de 1 ml = 0,25 mg
Esmolol	Bolo: 2,5-5 mg IV cada 10 minutos, máximo 15 mg Mantenimiento: 5-10 mg IV cada 12 horas o 25-100 mg VO cada 12 horas	Ampollas de 10 ml = 2500 mg (250 mg/ml) (solo para usar en infusión continua y diluido)
Metoprolol	Bolo: 2,5-5 mg IV cada 10 minutos, máximo 15 mg Mantenimiento: 5-10 mg IV cada 12 horas o 25-100 mg VO cada 12 horas	Ampollas de 5 ml = 5 mg (1 mg/ml)
Verapamilo	Bolo: 2,5-10 mg IV en 2-5 minutos Mantenimiento: 2,5-10 mg IV cada 4-6 horas o 40-120 mg VO cada 8 horas	Ampollas de 2 ml = 5 mg (2,5 mg/ml)

Tabla 2 Recomendaciones

Recomendación	Clase	Evidencia
Suministrar betabloqueadores o calcio-antagonistas para controlar la respuesta ventricular en cualquier tipo de fibrilación auricular	I	B
Obtener frecuencia cardíaca en reposo inferior a 80 latidos por minuto	IIa	B
Usar amiodarona intravenosa para el control de la respuesta ventricular en pacientes críticos sin preexcitación	IIa	B
La ablación del nodo aurículo-ventricular y el implante de marcapasos es razonable si no se alcanza el control de la respuesta ventricular con tratamiento médico	IIa	B
Si coexiste preexcitación no se deben utilizar calcioantagonistas, amiodarona o digoxina	III	B

baja o ha sido fallida. Cuando se utiliza esta estrategia se mejora la calidad de vida, se reducen las hospitalizaciones y en muchos casos se corrige la disfunción ventricular con recuperación dramática de la función sistólica. No se hace necesario continuar con medicamentos para controlar la

respuesta ventricular, pero sí proseguir con anticoagulación. Cuando se va a realizar ablación del nodo se debe considerar la fracción de eyección previa al procedimiento y en caso de estar deteriorada, así sea en forma leve, se recomienda que el dispositivo a implantar tenga estimulación biventricular pues tiene beneficios clínicos para el paciente, como se demostró en el estudio BLOCK HF (Biventricular Versus Right ventricular Pacing in Heart Failure Patients With Atrioventricular Block)¹¹ (tabla 2).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

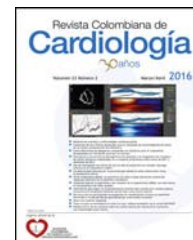
1. Halsey C, Chugh A. Rate versus rhythm control for atrial fibrillation. *Heart Fail Clin*. 2016;12:193–203.
2. Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? Rate control is preferable to rhythm control in the majority of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:3141–50, discussion 57.
3. Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA, et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart*. 2015;101:894–9.
4. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Card*. 1996;78:1433–6.
5. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:709–15.
6. Verma A, Newman D, Geist M, et al. Effects of rhythm regularization and rate control in improving left ventricular function in atrial fibrillation patients undergoing atrioventricular nodal ablation. *Can J Cardiol*. 2001;17:437–45.

7. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:49–58.
8. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet*. 2015;385:2363–70.
9. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–73.
10. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–33.
11. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, et al. Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing: The BLOCK HF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2148–57.



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Impacto y riesgos del tratamiento con antiarrítmicos en el control de la fibrilación auricular



Impact and risks of antiarrhythmic drug therapy in the control of atrial fibrillation

David Ricardo Vásquez-Acero^{a,e} y Alejandro Olaya-Sánchez^{b,c,d,e,f,*}

^a Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^b Programa postgrado Cardiología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^c Fundación Santa Fe, Bogotá, Colombia

^d Hospital San José, Bogotá, Colombia

^e Clínica Los Nogales, Bogotá, Colombia

^f Hospital Cardiovascular del Niño, Soacha, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

La estrategia del control del ritmo o el mantenimiento del ritmo sinusal, basado en la fisiología y el compromiso fisiopatológico de la fibrilación auricular, es una prioridad en varios escenarios en el abanico de presentación de la enfermedad. Las guías generan recomendaciones con base en la evidencia en un amplio rango de áreas en relación con la fibrilación auricular. Tan solo 30 segundos de duración de la arritmia son suficientes para considerarla como factor de morbilidad¹, de donde se deprenden indicaciones en el control de la coagulación así como del ritmo y de la frecuencia cardíaca. Varias herramientas se han puesto a la mano para restaurar, prevenir y mantener en ritmo sinusal; estas son la cardioversión farmacológica con antiarrítmicos, la cardioversión eléctrica y la ablación con catéter de radiofrecuencia.

En la literatura médica, numerosos estudios y ensayos clínicos han tratado de demostrar la superioridad del control

del ritmo versus el control de la frecuencia, sin encontrar una diferencia clara en los desenlaces de impacto, principalmente en mortalidad. El control del ritmo conlleva mayor número de hospitalizaciones; sin embargo mejora de manera ostensible la calidad de vida de los pacientes al llevar a la remisión de los síntomas. A medida que más síntomas se manifiestan y más se compromete la calidad de vida, mayor indicación toma el control del ritmo. Otros factores que intervienen en la decisión del mantenimiento del ritmo sinusal son la edad menor de 65 años, el inicio reciente (< 7 días), la dificultad para controlar la frecuencia cardíaca, la sospecha o certeza de taquicardiomiopatía por remodelamiento, la fibrilación auricular debida a enfermedad aguda y el primer episodio de fibrilación auricular del paciente.

Este capítulo se concentrará en los medicamentos que por sus propiedades farmacológicas son capaces de lograr el objetivo de controlar el ritmo, su eficacia y sus posibles complicaciones².

Gran cantidad de estudios comparan la efectividad de las estrategias en fibrilación auricular en diversos escenarios. En cuanto a controlar el ritmo versus la frecuencia, la eficacia es similar en pacientes mayores con síntomas leves.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aolaya2000@hotmail.com
(A. Olaya-Sánchez).

El aislamiento de venas pulmonares resulta ser la mejor conducta al compararse con los antiarrítmicos para disminuir las recurrencias de la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes con estructuralidad cardiaca leve y fibrilación auricular paroxística.

El control del ritmo tiene como objetivo cumplir como estrategia efectiva para la cardioversión de fibrilación auricular a ritmo sinusal, la reducción de paroxismos de fibrilación auricular y el mantenimiento del ritmo sinusal a largo plazo. Infortunadamente en nuestro medio no se cuenta con todo el arsenal farmacológico para lograr este objetivo, limitándose a unos cuantos representantes de los grupos de antiarrítmicos, por ejemplo, ibutilide, que es capaz de revertir con mayor eficacia los eventos de fibrilación auricular, con reportes de eficacia para restaurar el ritmo sinusal hasta en el 50% de los casos, en menos de 30 minutos, con frecuencia baja de complicaciones (entre el 3–4%) como taquicardia ventricular polimórfica por prolongación del segmento QT. Por otro lado, la amiodarona, posiblemente el antiarrítmico de mayor uso en el ámbito hospitalario, por vía endovenosa, es efectivo en numerosos casos para controlar la frecuencia cardiaca; sin embargo el control del ritmo casi siempre es tardío. Un estudio demostró que la administración de la dosis de carga oral de amiodarona en pacientes con fibrilación auricular, resultó en conversión a sinusal en alrededor del 25% de los casos en forma tardía (semanas). Es fundamental detectar las causas que conllevan la aparición de fibrilación auricular, principalmente estados agudos de enfermedad, ya que a pesar de su eficacia, de no resolverse el uso de estos agentes será inútil para lograr los objetivos trazados.

Las guías de manejo de fibrilación auricular de 2014, publicadas por el Colegio americano de cardiología (JACC, su sigla en inglés), proponen, con nivel de evidencia I, el uso de amiodarona, dofetilide, flecainida, dronedarona, propafenona y sotalol como medicamentos antiarrítmicos aprobados para mantener el ritmo sinusal. En la [tabla 1](#) se resumen dosis, vía de administración y efectos adversos de cada medicación.

Además de tener en cuenta los factores desencadenantes de la fibrilación auricular, será de igual importancia determinar aquellos que favorecen la aparición de efectos adversos según el perfil farmacológico de cada uno, tales como insuficiencia renal o hepática, nefropatías o condiciones perdedoras de potasio, bradicardia, historia de síncope, anormalidades de la conducción AV, bloqueo de rama, QT largo congénito, interacción proarrítmica de los medicamentos, falla cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda entre otras³.

La eficacia y seguridad de los antiarrítmicos han sido evaluadas ampliamente. En un metaanálisis de 44 estudios se logró demostrar la reducción de recurrencias de fibrilación auricular con NNT 2 a 9. Todos los regímenes de fármacos tuvieron que suspenderse por sus efectos adversos con NNH 9 a 27, así como por el efecto proarrítmico de todos, excepto amiodarona y propafenona en este análisis; sin embargo, muchos de estos estudios tenían un corto tiempo de observación e incluían población relativamente sana.

La estructuralidad cardiaca desempeña un papel principal en la seguridad del uso de agentes antiarrítmicos y se ha asociado con el aumento del riesgo de arritmias inducidas por la medicación, principalmente arritmias

ventriculares. Las manifestaciones de enfermedad cardiaca que predisponen a estos eventos incluyen la enfermedad coronaria, infarto previo, falla cardiaca e hipertrofia ventricular izquierda. Los antiarrítmicos del grupo IC (p. ej. propafenona), aumentan la mortalidad en este grupo de pacientes, así que debe evitarse su uso en esta población⁴.

La amiodarona es tal vez el antiarrítmico de mayor uso en nuestro medio¹³, gracias a su mecanismo de acción "amplio", su capacidad de resolver efectivamente gran cantidad de eventos arrítmicos agudos supra- y ventriculares, así como de controlar en forma crónica los mismos, además de ser el tratamiento más costo efectivo⁴. Su perfil de toxicidad y la frecuencia de aparición de sus efectos adversos, sugiere emplearlo solo cuando exista contraindicación o fracaso de otros agentes antiarrítmicos⁵. La amiodarona, con mecanismo de acción de bloqueo multicanal (corrientes de sodio, calcio, potasio), acción antagonista beta-adrenérgica, tiene una larga vida media por depósito en el tejido adiposo. Sus efectos cardiovasculares pueden presentarse marcadamente al inicio de la terapia, y los eventos adversos entre días hasta semanas. Los síntomas gastrointestinales pueden disminuirse si se fracciona la dosis, y estos se dan en relación con dosis mayor a 600 mg/día (dosis de carga). Puede causar neumonitis intersticial que progresa a fibrosis pulmonar, siendo esta la complicación por toxicidad más relevante de cara al daño permanente y el riesgo de muerte secundario, entre 10 a 23% de los casos^{6–8}. Ocurre por dos mecanismos, el primero por un efecto citotóxico directo por radicales libres de oxígeno y el segundo por reacción de hipersensibilidad^{9,10}. Inhibe competitivamente las glicoproteínas CYP3A y CYP2C9, zona de metabolismo de múltiples medicaciones, por lo que interactúa ampliamente con varios fármacos, en especial warfarina y digoxina, obligando a la modificación de sus dosis. La toxicidad extracardiaca incluye alteraciones de la función tiroidea y hepática, cambios en la pigmentación ocular y de la piel, entre otros¹¹ ([tabla 2](#)); recientemente un estudio relacionó el aumento de la incidencia de ataque cerebrovascular con el uso de amiodarona en pacientes con fibrilación auricular no valvular¹².

Se recomienda la evaluación clínica y paraclínica de los efectos adversos y las posibles complicaciones, cada 3 a 6 meses durante el primer año y cada 6 meses por el tiempo de seguimiento. Este debe incluir al menos una vez al año: electrocardiograma, radiografía de tórax, pruebas de función tiroidea y enzimas hepáticas. Los niveles de amiodarona pueden ser útiles en los casos de arritmias recurrentes, aunque no se solicita de rutina¹³ (clase I, nivel de evidencia C) ([tablas 3 y 4](#)).

El sotalol, por su parte, previene la recurrencia, con tasas de efectividad de control del ritmo a un año entre el 30 al 50%. Se debe tener especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal, dada su eliminación por orina, que implica el ajuste de su dosis. Debe evitarse el uso con otros fármacos que prolonguen el segmento QT. Los estudios han revelado una tendencia al aumento de la mortalidad asociada a la terapia con sotalol. Lamentablemente este fármaco no está disponible en nuestro medio.

La dronedarona es un análogo estructural de la amiodarona; tiene menor interacción y menor cantidad de efectos adversos, pero por la misma razón menor efectividad. Cuenta con múltiples acciones electrofisiológicas tal como la

Tabla 1 Medicaciones recomendadas para cardioversión farmacológica

Medicamento	Vía de administración	Dosis		Efectos adversos
Amiodarona	Oral	600 – 800 mg/día dividido en dos dosis hasta completar 10 gramos y luego continuar 200 mg/día como mantenimiento		Flebitis, hipotensión, bradicardia, prolongación del QT, torsión de puntas, constipación, aumento del INR
	Intravenosa	150 mg en 10 min, luego 1 mg/min por 6 horas, luego 0,5 mg/hora por 18 horas o cambiar a dosis oral		
Dofetilide	Oral	CrCL (mL/min)	Dosis (mcg BID)	Prolongación del QT, torsión de puntas, ajuste a función renal, masa corporal y edad
		>60	500	
		40 – 60	250	
		20 – 40	125	
		< 20	No recomendado	
Flecainida	Oral	200 – 300 mg/día		Hipotensión, <i>flutter</i> atrial con conducción AV 1:1, evitar en pacientes con enfermedad coronaria y estructuralidad cardíaca significativa
Ibutilide	Intravenosa	1 mg en 10 min; puede repetirse 1 mg más si es necesario (usar 0,01 mg/kg si peso < 60 kg)		Prolongación del QT, torsión de puntas, hipotensión
Propafenona	Oral	450 – 600 mg/día		Hipotensión, <i>flutter</i> atrial con conducción AV 1:1, evitar en pacientes con enfermedad coronaria y estructuralidad cardíaca significativa

Tomada de: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.

amiodarona; demostró capacidad para reducir los objetivos compuestos de muerte y complicaciones cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular paroxística o *flutter* atrial. Sin embargo, aumenta la mortalidad en pacientes con descompensación aguda de falla cardíaca con función ventricular deprimida, y está contraindicado en aquellos con clase funcional NYHA III o IV con falla cardíaca agudizada en las últimas cuatro semanas. En los casos con fibrilación auricular permanente, incrementa el riesgo de ataque cerebro-vascular, muerte cardiovascular y número de hospitalizaciones. Disminuye la excreción renal de creatinina sin afectar la filtración glomerular. Tiene fuerte interacción farmacológica con medicamentos del tipo azoles, digoxina, dabigatrán y macrólidos, por su metabolismo hepático en los citocromos CYP3A4 y CYP2D6. Pese a ello, no afecta el valor del INR al no tener interacción con la warfarina. Ha sido asociado con hepatotoxicidad severa y compromiso pulmonar después de 6 meses de tratamiento¹⁴.

En las guías europeas de 2010 y la actualización de 2012, se recomendó por estudios avanzados en fases III y IV (CRAFT, ACTI-IV, SCENE y AVRO trial), el uso de vernakalant para fibrilación auricular de reciente inicio (menor a 7 días o menor a 3 días en cirugía cardíaca) a dosis de 3 mg/kg, endovenosos en 10 minutos, seguido por una segunda dosis de 2 mg/kg en 10 minutos, pasados 15 minutos del primer bolo si es necesario. Está contraindicado en pacientes con presión sistólica menor a 100 mm Hg, estenosis aórtica severa, falla cardíaca clase funcional III a IV, infarto de miocardio en los últimos 30 días o QT prolongado por aumentar la refractariedad

atrial como mecanismo de acción. Los efectos indeseables son leves y van desde alteraciones del sentido del gusto, estornudos y parestesias a náuseas, que suelen resolverse pasados 5 a 15 minutos de su administración¹⁵. No obstante, en las autoridades estadounidenses como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) no han aprobado su uso ni comercialización, razón por la cual en las guías JACC 2014 no se recomiendan.

Mención aparte merece el digital o digoxina. Con larga trayectoria en el mercado, durante muchos años ha sido parte del manejo para controlar la frecuencia cardíaca en paciente con fibrilación auricular y falla cardíaca. En múltiples reportes se han dejado en evidencia efectos adversos, complicaciones y desenlaces en el manejo de la fibrilación auricular. Existe evidencia a favor y en contra; estudios con limitaciones metodológicas y otros de población y epidemiológicos. El desenlace más significativo a corto y largo plazo se basa en mortalidad. En el trabajo de Ziff et al. se reúnen más de 600.000 pacientes en 52 estudios, con consumo entre 1 a 3 años de digital, y que tenían deterioro de la función sistólica (FEVI 33 – 42%). Sus resultados sorprenden ya que se halló un efecto neutro en el impacto sobre mortalidad por todas las causas y baja tasa de hospitalizaciones^{16,17}. Sin embargo en los reportes de Chen et al. en el que se incluyeron 408.660 pacientes se asoció con todas las causas de mortalidad (RR: 1,22; IC 95% 1,15–1,30), se notó un aumento del 14% en mortalidad en pacientes con falla cardíaca (RR: 1,14, IC 95% 1,04–1,24), y aumento del 36% de mortalidad en pacientes sin falla cardíaca (RR:1,36, IC 95%

Tabla 2 Reacción adversas extracardíacas de los antiarrítmicos

Reacción	Incidencia (%)	Diagnóstico	Manejo
Pulmonar	2	Tos y/o disnea, especialmente con opacidades locales o difusas en TAC de alta resolución disminución de DLCO	Descontinuar medicación. Usualmente; puede ser considerado el uso de corticosteroides en los casos más severos; continúe amiodarona con corticosteroides si no hay otra opción
Gastrointestinal	30	Náusea, anorexia y constipación	Suelen resolver o disminuir los síntomas con los cambios de la dosis.
	15–30	AST y/o ALT aumentadas > 2 veces el valor normal	En caso de sospecha de hepatitis considerar y excluir otras causas
	< 3	Hepatitis and cirrosis	Suspender medicación. Biopsia, estudios.
Tiroides	4–22	Hipotiroidismo	Levotiroxina
	2–12	Hipertiroidismo	Corticosteroides, propiltiouracilo, puede requerir suspender medicación; puede requerir tiroidectomía.
Piel	10	Coloración azul	Disminución de la dosis.
	25–75	Fotosensibilidad	Evitar exposición solar prolongada, uso bloqueador solar, disminuir dosis.
Sistema nervioso central	3–30	Ataxia, parestesias, periféricas, polineuropatía, trastornos del sueño, alteración de la memoria y temblor	Casi siempre dosis dependiente mejora o resuelve con el ajuste
Ocular	5	Visión con halo, especialmente en la noche	Depósitos corneales, descontinuar medicación.
	< 1	Neuropatía óptica	Suspender medicación – valoración Oftalmología
	90	Fotofobia, visión borrosa microdepósitos.	
Corazón	5	Bradicardia y bloqueo AV	Suspender medicación, puede requerir marcapasos transitorio
	1	Proarrítmico	Puede requerir suspender medicación.
Genitourinario	1	Epididimitis y disfunción eréctil	El dolor puede resolver espontáneamente.

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

Traducido de: Goldschlager N, et al. A Practical Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone: 2007. Heart Rhythm. 2007;4(9).

1,18–1,56), de modo que se debe evitar su uso como primer agente antiarrítmico y con precaución en el manejo adyuvante en el control de frecuencia por su estrecho margen terapéutico.

Los episodios de fibrilación auricular de *ново*, tienden a resolverse espontáneamente hasta en el 70% de los casos. La terapia de cardioversión eléctrica o farmacológica resulta ser el método más efectivo para revertir el evento arrítmico y restablecer el ritmo sinusal cuando este es persistente; sin embargo, en la mayoría de casos, este tiene alta probabilidad de recurrencia (solo 20 a 30% permanecen en sinusal), y el uso de fármacos antiarrítmicos posterior a la cardioversión, es una práctica común y necesaria¹⁸. En un metaanálisis de 11 estudios y más de 20.000 pacientes, se evaluaron los desenlaces y la efectividad de los distintos grupos de la clasificación *Vaughan-Williams*, para mantener el ritmo sinusal posterior a la cardioversión. Los resultados avalan el uso de antiarrítmicos de los grupos IC y III, quienes significativamente reducen la recurrencia (OR 0,19 a 0,70,

NNT 3 a 16) y betabloqueadores (OR 0,62, IC 95% 0,44 – 0,88, NNT 9)¹⁸. Todos los grupos tuvieron deserción de pacientes por sus efectos adversos; sin embargo propafenona, amiodarona y dronedarona tuvieron efectos proarrítmicos significativos. Los fármacos del grupo IA (disopiramida y quinidina), grupo III (sotalol) se correlacionaron con aumento de la mortalidad (OR 2,39, 95% (IC 95%) 1,03 – 5,59, NNH 109, IC 95% 34 - 4985) y sotalol (OR 2,47, IC 95% 1,2 – 5,05, NNH 166, IC 95% 61 - 1159), mientras que los demás grupos no modificaron este desenlace.

De forma emergente, los estudios a favor de la ablación para el manejo de fibrilación auricular, han comparado eficacia y desenlaces relevantes, principalmente mantenimiento de ritmo sinusal, de esta terapia contra los fármacos antiarrítmicos. Las tasas de recurrencia varían en los reportes. La terapia con ablación recurre alrededor del 28%, mientras que con antiarrítmicos esta alcanza el 65%. Varios estudios reunidos en metaanálisis y revisiones sistemáticas han planteado la terapia de ablación como la primera línea de

Tabla 3 Interacciones con amiodarona

Medicamento	Interacción
Digoxina	Incremento de la concentración y efectos cronotrópicos negativos en nodo AV y tracto gastrointestinal. Toxicidad neurológica.
Warfarina	Incremento en la concentración de la medicación y efectos adversos
Quinidina, procainamida, disopiramida	Incremento en la concentración de la medicación y efectos adversos; <i>torsade de pointes</i> . Bradicardia y bloqueo AV
Diltiazem, verapamilo y beta-bloqueadores	Bradicardia y bloqueo AV
Flecainida	Incremento en la concentración de la medicación y efectos adversos
Fenitoína	Hipotensión y bradicardia
Anestésicos	Incremento en la concentración de la medicación y efectos adversos
Ciclosporina	Alteración de la función hepática
Estatinas	Mialgias, miopatía, rabdomiólisis

Tabla 4 Recomendaciones para el seguimiento del paciente que recibe amiodarona

Análisis	¿Cuándo?
Pruebas de función hepática	Al inicio y cada 6 meses
Función tiroidea	TSH, T4 libre, T3 total al inicio y cada 6 meses
Radiografía de tórax	Al inicio y cada año
Evaluación oftalmológica	Al inicio y con la aparición de síntomas visuales
Pruebas de función pulmonar (con DLCO)	Al inicio y por disnea inexplicable, tos, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar, si la radiografía de tórax es sugestiva de anormalidad y si hay sospecha clínica de toxicidad pulmonar.
Tomografía axial de alta resolución	Al inicio y cuando sea relevante

tratamiento en casos con fibrilación auricular paroxística en pacientes jóvenes y relativamente saludables (RR: 0,63, IC 95% 0,44 - 0,92, $p=0,02$). La eficacia fue superior para mantener el ritmo sinusal (OR: 9,41; IC 95% 5,00 - 17,71; $p<0,01$), y logrando control del ritmo a corto (OR, 10,84; IC 95% 5,83 - 20,16; $p<0,001$) y a largo plazo (OR, 7,65; IC

95% 1,97 - 29,73; $p=0,03$); pero con complicaciones agudas de mayor impacto en morbilidad en aquellos llevados a ablación dados los riesgos de lesión vascular y cardíaca, además de taponamiento cardíaco¹⁹⁻²¹. A pesar de ello, es de gran relevancia que los pacientes intervenidos presenten diferencia significativa en la apreciación de la calidad de vida en comparación con los antiarrítmicos en aquellos con fibrilación auricular persistente²².

Con base en las observaciones anteriores, surge la necesidad de determinar si el efecto antiarrítmico de los fármacos tiene la capacidad de reducir las tasas de recurrencia luego del aislamiento de venas pulmonares por ablación. Un metaanálisis publicado en agosto 2015, compara la terapia con antiarrítmicos contra placebo, o no tratamiento y la administración luego de la terapia con ablación. Se evaluaron tres estudios clínicos aleatorizados, que agruparon 814 pacientes. La administración de antiarrítmicos posterior a la ablación redujo la recurrencia temprana de fibrilación auricular (25,3% vs. 39,8%; OR 0,47 IC 95% 0,34 - 0,64; $\chi^2=3,77$; $p=0,58$; $I^2=0\%$), sin evidenciar diferencia significativa en la recurrencia tardía (36,5% vs. 42,5%; OR 0,77 IC 95% 0,57 - 1,03; $\chi^2=3,15$; $p=0,68$; $I^2=0\%$). Esto sugiere que aunque la administración continua de antiarrítmicos posterior a la ablación para fibrilación auricular puede disminuir la recurrencia temprana de la arritmia, esta práctica no previene las recurrencias de presentación tardía²³.

La fibrilación auricular en el escenario peri- y postoperatorio (FAPO) torácico y cardiovascular es 50 - 200% mayor que la cirugía general. Es la arritmia más frecuente, con pico de incidencia entre el segundo y cuarto día de convalecencia, y entre el 90 y el 98% de los eventos suele resolverse en un lapso de hasta 6 semanas²⁴. Es causante de complicaciones e inestabilidad hemodinámica, y por tanto, de aumento del riesgo de morbilidad asociado con el procedimiento por sí mismo, hecho que además prolonga la estancia en unidades de cuidado intensivo y por ende los costos al sistema de salud en un 30 a 68%²⁵ (tablas 5 y 6).

Los fármacos que se han evaluado para la profilaxis en la aparición de FAPO, no difieren de aquellos que controlan el ritmo en otros escenarios²⁵. Para prevenir la aparición de fibrilación auricular en cirugía torácica y cardiovascular, las guías de cirugía torácica proponen recomendaciones para este propósito.

En la [tabla 6](#) se observan todos los factores de riesgo que incrementan el riesgo de aparición de fibrilación auricular postoperatoria.

Diferentes estudios han evaluado el beneficio de no discontinuar el consumo de beta-bloqueador si el paciente estaba consumiéndolo previamente (recomendación clase I, nivel de evidencia A)^{25,26}. Particularmente, en cirugía de revascularización miocárdica, un metaanálisis muestra que comparado con metoprolol, el carvedilol reduce significativamente el FAPO (OR 0,50, IC 95% 0,32 - 0,80)^{27,28}.

Es razonable la administración de sulfato de magnesio preoperatorio para prevenir la aparición de FAPO en aquellos pacientes que tienen déficit sérico de este ion. (recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).

No se recomienda el uso de digoxina en el aislamiento total o parcial de las venas pulmonares.

En pacientes con riesgo intermedio - alto para fibrilación auricular postoperatoria se recomienda el uso de diltiazem

Tabla 5 Estratificación del riesgo en procedimientos de cirugía torácica y riesgo de fibrilación auricular postoperatoria (FAPO)

Tipo de procedimiento	Riesgo de FAPO		
	Procedimiento de bajo riesgo (incidencia < 5%)	Procedimiento de riesgo intermedio (incidencia 5-15%)	Procedimiento de alto riesgo (incidencia > 15%)
Procedimientos de vía aérea intratorácicos			
Procedimientos menores	- Broncoscopia flexible con o sin biopsia - Terapia fotodinámica - <i>Stenting</i> traqueal - Colocación de tubo de toracostomía o catéter pleural pleuroscopia, pleurodesis, decorticación.		
Procedimientos con moderado estrés	- Traqueostomía - Broncoscopia rígida - Mediastinoscopia - Toracoscopia con resección en cuña - Broncoscopia láser	Simpectomía toracoscópica	
Procedimientos mayores		Segmentectomía	Resección de masas en mediastino anterior Lobectomía por toracoscopia Lobectomía por toracotomía abierta Resección traqueal y reconstrucción/resección carinal Neumonectomía Pleurolectomía Reducción de volumen pulmonar/bulectomía Reparación de fístula broncopleural Trasplante pulmonar Esofagectomía
Procedimientos esofágicos	Esofagoscopia, gastrostomía endoscópica transcutánea, dilatación esofágica, <i>stenting</i> esofágico	Funduplicatura endoscópica de Nissen/miotomía	
Otros procedimientos			Ventana pericárdica
Traducido de: 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148:e153-93.			

en quienes no puedan recibir betabloqueador y tengan función sistólica ventricular conservada (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

Se recomienda la administración de amiodarona en el estado postoperatorio de pacientes llevados a esofagectomía (recomendación clase IIb, nivel de evidencia B). Para otro tipo de intervenciones como la pulmonar, en un metaanálisis de 10 estudios, en el que se evaluó el uso de este agente vs. calcio-antagonistas y sulfato de magnesio, se evidenció una reducción de riesgo relativo de 0,53 (IC 95% 0,42 – 0,67) y NNT de 8,5 (IC 95% 6,4 – 13,3). La amiodarona fue el agente más efectivo, con RR de 0,32 (IC 95% 0,19 – 0,50) y NNT de 4,8 (IC 95% 3,7 – 7,6). La reducción de riesgo en general de presentar fibrilación auricular fue de 25,1% a

13,4% ($p < 0,001$) y la amiodarona como monoterapia logró reducir de 30,4% a 9,6% ($p < 0,001$)²⁷.

En cuanto a la cirugía cardíaca los estudios más recientes, apuntan hacia la efectividad ya comprobada de betabloqueadores y la amiodarona en diferentes escenarios. En conclusión, los estudios clínicos aleatorizados concuerdan en que no hay diferencia en la tasa de efectividad de reducción de la fibrilación auricular postoperatoria entre estos dos antiarrítmicos²⁸.

Resumen

La fibrilación auricular es una de las patologías arrítmicas más frecuentes e incidentes en corazones sanos como en

Tabla 6 Factores conocidos y comorbilidades que incrementan el riesgo de fibrilación auricular postoperatoria

Factores de riesgo y comorbilidades modificables

- Hipertensión
- Infarto miocárdico
- Enfermedad valvular
- Falla cardíaca
- Obesidad
- SAHOS
- Tabaquismo
- Ejercicio
- Consumo de alcohol
- Hipertiroidismo
- Presión de pulso aumentado
- Insuficiencia mitral
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Adelgazamiento de la pared ventricular

Factores de riesgo no modificables

- Senectud
- Afro-americano (factor protector)
- Historia familiar
- Variantes genéticas
- Género masculino
- Antecedente de arritmias

Traducido de: 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:e153-93.

aquellos con alteración estructural, con diversas etiologías arrítmicas; representa un gran riesgo de morbimortalidad por lo que la terapia antiarrítmica farmacológica ha demostrado ser una gran herramienta para los médicos en búsqueda de preservar la fisiología cardíaca, control del ritmo o frecuencia para prevenir las complicaciones. No obstante, los beneficios del uso de estos agentes, implícitamente conllevan riesgo de sus efectos adversos incluyendo mortalidad. Por tal motivo es fundamental partir de una base previa al inicio de la terapia, para identificar no solamente la sintomatología sino además los cambios en los parámetros que sirvan para la toma de decisiones en cuanto a la suspensión o el cambio de la medicación. En los casos en los cuales esté contraindicada la terapia farmacológica por distintos motivos, bien sea por aquellos estados de intolerancia o de mayor riesgo que beneficio, se ha demostrado que la intervención de ablación por catéter de radiofrecuencia tiene mejores resultados, en especial en personas jóvenes y relativamente sanas. Las intervenciones quirúrgicas en tórax, esencialmente las que involucran el mediastino, conllevan aparición de episodios de fibrilación auricular bien sea de novo o recurrencias, los cuales agregan un riesgo pronóstico en los desenlaces, pudiéndose prevenir de forma efectiva través de recomendaciones para esta práctica.

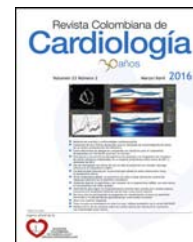
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
3. Lin CY, Lin YJ, Lo LW, et al. Factors predisposing to ventricular proarrhythmia during antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients with structurally normal heart. *Heart Rhythm*. 2015;12:1490-500.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385-413.
5. Macle L, Cairns JA, Andrade JG, et al. The 2014 Atrial Fibrillation Guidelines Companion: A Practical Approach to the Use of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Can J Cardiol*. 2015;31:1207-18.
6. Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
7. Chang S, Hwang J, Hsu K, et al. Amiodarone related pneumonitis. *J Formos Med Assoc*. 2007;106:411-7.
8. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009;16:43-8.
9. Ernavati D, Stafford L, Hughes J. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:82-7.
10. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007;298:1312-22.
11. Benito L, Hoyo J, Montroiga A, et al. Estudio sobre los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos en pacientes con fibrilación auricular atendidos en un Centro de Atención Primaria. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:241-6.
12. Chen WC, Chen WC, Chen CY, et al. Amiodarone use is associated with increased risk of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Medicine*. 2015;94:e849.
13. Uribe W, Uribe E, Duque L, Medina LE, Marín JE, Duque M. Descripción de resultados clínicos con una dosis modificada de amiodarona para la conversión de la fibrilación auricular aguda a ritmo sinusal. *Rev Colomb Cardiol*. 2009;16.
14. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-73.
15. Ziff O, Lane D, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip G. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2010;351:h4451.
16. Chen Y, Cai X, Huang W. Increased all-cause mortality associated with digoxin therapy in patients with atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Medicine*. 2015;94:e2409.
17. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review). *The Cochrane Library*. 2012. Issue 5.
18. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17:370-8.
19. Cheng X1, Li X, He Y, Liu X, Wang G, Cheng L, Hu J. Catheter ablation versus anti-arrhythmic drug therapy for the management of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41:267-72.

20. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel G. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first- or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:853–60.
21. Xu X, Alida CT, Yu B. Administration of antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm after catheter ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Cardiovascular Therapeutics.* 2015;33:242–6.
22. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Gupta D. Quality-of-life benefits of catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a reanalysis of data from the SARA study. *Europace.* 2015;17:222–4.
23. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:e153–93.
24. DiNicolantonio JJ, Beavers CJ, Menezes AR, et al. Meta-analysis comparing carvedilol versus metoprolol for the prevention of postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2014;113:565e69.
25. Wang HS, Wang ZW, Yin ZT. Carvedilol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *PLOS ONE.* 2014;9:e94005.
26. Skiba MA, Pick AW, Chaudhuri K, et al. Prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: beneficial effect of perioperative metoprolol. *Heart Lung Circ.* 2013;22:627–33.
27. Riber LP, Larsen TB, Christensen TD. Postoperative atrial fibrillation prophylaxis after lung surgery: systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1989–97.
28. Halonen J, Lojonen P, Jarvinen O, et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:703–9.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Fibrilación auricular paroxística en ataque cerebro-vascular criptogénico**Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic cerebrovascular accident**

Javier Torres-Zafra

Grupo ataque cerebro-vascular, Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2016

Introducción

Para algunos el término criptogénico no es más que una apología a la ignorancia sobre los mecanismos fisiopatológicos del ataque cerebrovascular¹. Sin embargo, en las últimas dos décadas el adelanto en imágenes diagnósticas cerebrales, en cardiología no invasiva, en monitorización del ritmo cardíaco y en estudios epidemiológicos ha logrado una mejor precisión de la causa del ataque cerebro-vascular de etiología desconocida.

Por su alta incidencia y porque la identificación de su etiología modifica la conducta terapéutica mediante un tratamiento específico, el ataque cerebro-vascular criptogénico continúa atrayendo la atención del personal médico.

La incidencia reportada de ataque cerebro-vascular criptogénico varía de acuerdo con la definición, la edad del paciente y cuán profunda haya sido la investigación clínica. Su incidencia en adultos, en estudios poblacionales y registros hospitalarios, es del 20 al 40% y se ha mantenido constante a través del tiempo². La mortalidad a dos años en el grupo de causa no establecida o criptogénico alcanzó el 39%³.

Los mecanismos causantes del ataque cerebro-vascular criptogénico pueden dividirse en tres grandes categorías: sospecha de hipercoagulabilidad con y sin *foramen ovale* persistente; enfermedad aterosclerótica de la aorta o de los vasos supraaórticos; y arritmias ocultas⁴.

Esta revisión se centrará en el rol de las arritmias cardíacas en los pacientes con ataque cerebro-vascular criptogénico.

Evolución del concepto de ataque cerebro-vascular criptogénico

Se considera que un ataque cerebro-vascular es criptogénico cuando no se identifica causa alguna, pero esta condición depende de la extensión y calidad de la investigación etiológica y del conocimiento actual de los mecanismos del mismo².

Se definió en el sistema de clasificación TOAST (The Trial of Org in Acute Stroke Treatment)⁵ como aquel infarto no atribuido a una causa definida de aterosclerosis de gran arteria, cardioembolia o enfermedad de pequeño vaso en presencia de: extensa evaluación cardíaca, vascular, hematológica y serológica, evaluación incompleta y cuando se presente más de una causa (v. gr. fibrilación auricular y estenosis de la arteria carótida interna con repercusión hemodinámica). Este sistema de clasificación sobreestima la proporción de ataque cerebro-vascular criptogénico y posee una baja concordancia interobservador para esta modalidad (κ 0,40)⁶.

En el método de clasificación causal para ataque cerebro-vascular isquémico agudo, conocido con el acrónimo SSS-TOAST⁷, el ataque cerebro-vascular de origen indeterminado se divide en: embolia criptogénica, otros criptogénicos y los no clasificados cuando se identifica más de un mecanismo probable. La embolia criptogénica a su vez

Correo electrónico: javier.torres@shaio.org<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.020>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico de ataque cerebro-vascular embólico de fuente no determinada (ESUS)

- Ataque cerebro-vascular detectado por TAC o IRM no lacunar
- Ausencia de aterosclerosis intra o extracraneana con estenosis mayor al 50% de la luz en la arteria que suple el área de isquemia.
- No fuente cardioembólica de riesgo mayor.
- No identificación de causa específica para el ataque cerebro-vascular (v. gr. arteritis, disección, migraña/vasoespasmó, drogas o medicamentos).

TAC: tomografía axial computarizada. IRM: imagen por resonancia magnética.

Tabla 2 Propuesta de aproximación diagnóstica en ataque cerebro-vascular embólico de fuente no determinada (ESUS)

- TAC o IRM cerebral
- ECG de 12 derivaciones
- Ecocardiograma transtorácico
- Holter (ECG 24 horas)
- Imágenes tanto de arterias intracraneanas como extracraneanas que suplen el área de isquemia (cateterismo, angiorrsonancia, angio-TAC, o Doppler y dúplex de vasos de cuello más Doppler transcraneal)

ECG: electrocardiograma.

se definió como: evidencia angiográfica de una amputación abrupta consecuente con un coágulo sanguíneo en arterias intracraneanas por lo demás angiográficamente normales, o evidencia por imágenes de recanalización completa en una arteria previamente ocluida, o la presencia de infartos cerebrales agudos múltiples ocurridos en estrecha relación temporal sin anomalías detectadas en los vasos involucrados.

El sistema de clasificación fenotípico para ataque cerebro-vascular isquémico ASCO⁸ (su sigla en inglés por Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac source y Other cause), no tuvo en cuenta el ataque cerebro-vascular criptogénico por considerarlo un diagnóstico de exclusión (A₀S₀C₀O₀).

Finalmente, el término ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source)⁹ o ataque cerebro-vascular embólico de fuente no determinada apareció como un constructo para posicionarlo de manera pragmática como una entidad terapéuticamente relevante y así tratar estos pacientes con anticoagulantes para disminuir la recurrencia.

Se define ataque cerebro-vascular embólico de fuente no determinada (ESUS) como un infarto cerebral no lacunar, sin estenosis arterial proximal o fuente cardioembólica con una clara indicación para anticoagulación (tabla 1), que haya cumplido con una pesquisa etiológica adecuada (tabla 2).

Las huellas del ataque cerebro-vascular embólico

Cumplida la investigación etiológica recomendada en la tabla 2 sin establecer la causa del ataque cerebro-vascular, la sospecha de ataque cerebro-vascular embólico se sustenta en el patrón de la lesión en imágenes cerebrales y en otras características del paciente.

Se debe analizar la resonancia magnética cerebral en el siguiente orden¹⁰:

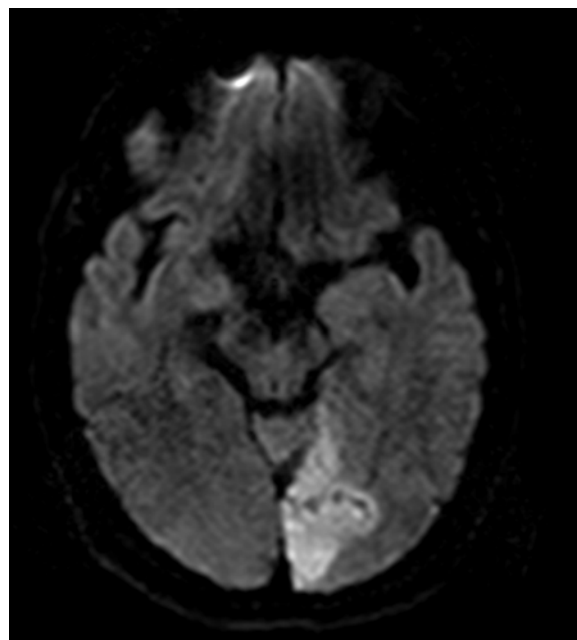


Figura 1 IRM de paciente con infarto agudo de la arteria cerebral posterior izquierda secundario a fibrilación auricular con hiperintensidad en DWI.

1. Patrón de difusión o DWI (Diffusion Weighted Imaging): embolia versus profundo y grande versus pequeño disperso.
2. Distribución del infarto en DWI: más de un territorio vascular comprometido.
3. Historia de ataques cerebro-vasculares anteriores en FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery).

Las lesiones cortico-subcorticales y las bilaterales múltiples en la circulación anterior y posterior, se asocian con cardioembolia, mientras que las lesiones unilaterales múltiples en la circulación anterior se asocian con embolia arterio-arterial por aterosclerosis o patología disecante.

Las grandes lesiones corticales en uno o varios territorios en la DWI con diferentes edades en FLAIR, sugieren embolia por fibrilación auricular (fig. 1).

Las lesiones pequeñas y dispersas en múltiples territorios en DWI sugieren coagulopatía relacionada con cáncer, embolia paradójica o embolia aortogénica¹¹.

Los infartos cerebrales por embolia paradójica en casos de foramen ovale persistente se ubican principalmente en territorio posterior¹².

En un estudio de 131 pacientes con ataque cerebrovascular criptogénico el 58% de ellos tuvieron perfil genético de cardioembolia¹³. Otro estudio¹⁴ comparó el subgrupo de pacientes clasificados en el TOAST como de causa indeterminada por tener más de una posible etiología con aquellos de causa no conocida y se estableció en el primero de ellos mayor promedio de edad, mayores puntajes en la escala de ataque cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS), así como mayor proporción de diabetes mellitus tipo 2, frecuencia de falla cardíaca y de fibrilación auricular, estancia hospitalaria y peor pronóstico funcional.

Fibrilación auricular paroxística en ataque cerebro-vascular criptogénico

La fibrilación auricular puede detectarse en los pacientes con ataque cerebro-vascular criptogénico o ataque isquémico transitorio de causa no definida, incluso años después del evento vascular cerebral índice. La fibrilación auricular aumenta significativamente el riesgo de recurrencia de ataque cerebrovascular y el tratamiento anticoagulante con warfarina reduce en un 64% el riesgo de ataque cerebrovascular comparado con placebo y hasta en un 39% si se compara con Aspirina¹⁵. Los anticoagulantes directos son tan eficaces o incluso superiores a la warfarina en la prevención secundaria¹⁶. Por tanto, el esfuerzo por detectar arritmias cardíacas ocultas generadoras de embolia está garantizado.

La fibrilación auricular paroxística es usualmente asintomática y transitoria lo cual dificulta su detección. Cuando esta se detecta por primera vez después de un ataque cerebrovascular criptogénico, aumenta el riesgo de recurrencia del ataque aún si se compara con el grupo de pacientes en los que la fibrilación auricular era conocida¹⁷.

El término "fibrilación auricular silenciosa" ha surgido recientemente para describir arritmias auriculares no detectables clínicamente, pero sí por medio de dispositivos electrónicos cardíacos implantables¹⁸. Si embargo, el porqué la "fibrilación auricular silenciosa" aumenta el riesgo de recurrencia o de aparición del ataque cerebrovascular isquémico, aún no se ha establecido por completo.

El CRYSTAL AF fue un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado en el que se comparó la monitorización tradicional con los dispositivos cardíacos implantables (ICM Insertable Cardiac Monitor)¹⁹. Los pacientes eran mayores de 40 años y en los últimos 90 días debían haber tenido un ataque cerebrovascular o ataque isquémico transitorio. La pesquisa etiológica incluyó electrocardiograma (EKG) de 12 derivaciones, ecocardiograma transesofágico, angio-TAC o angiorresonancia intra- y extracraneana y Holter de 24 horas, adicionalmente, en los pacientes menores de 55 años se investigó trombofilia. El desenlace primario fue el tiempo para detectar el primer episodio de fibrilación auricular durante los primeros seis meses de monitorización y los secundarios incluyeron el tiempo para la primera detección de fibrilación auricular durante los primeros 12 meses de seguimiento, ataque cerebrovascular recurrente o ataque isquémico transitorio y cambio en el uso de anticoagulantes orales.

La fibrilación auricular se definió como aquella arritmia sin ondas p y con una duración mayor a 30 segundos. En el brazo de monitorización tradicional se detectó fibrilación

auricular en 1,4, 2 y 3%, en tanto que en el grupo de los dispositivos cardíacos insertables 8,9, 12,4 y 30% a los 6, 12 y 36 meses respectivamente. A los tres años se detectó diez veces más fibrilación auricular en el grupo de dispositivos insertables.

Tres cuartas partes de los pacientes fueron asintomáticos y en un 97% de los casos tuvieron por lo menos un episodio de fibrilación auricular mayor a 6 minutos. El tiempo medio entre la aleatorización y la detección del primer episodio el grupo de dispositivos insertables a los 6 meses fue de 41 días y 84 días a los 12 meses. El ataque cerebrovascular isquémico o el ataque isquémico transitorio ocurrió en el 5,2 vs. 8,6% a los 6 meses y en 7,1 vs. 9,1% a los 12 meses en el grupo de dispositivos insertables vs. el grupo control, respectivamente. El uso de anticoagulantes fue del 10,1 vs. 4,6% a los 6 meses y de 14,7 vs. 6,0% a los 12 meses en el grupo de pacientes con dispositivos insertables vs. el grupo control respectivamente. A los 12 meses, el 97% de los pacientes en quienes se había detectado fibrilación auricular recibía anticoagulantes orales.

Por su parte, el estudio EMBRACE, publicado simultáneamente con el anterior en junio de 2014, comparó así mismo la monitorización de eventos a los 30 días (30 Days Triggering Event Recorder) con la monitorización convencional²⁰. Se detectó fibrilación auricular en el 16,1 del grupo intervenido vs. 3,2% en el grupo control.

En una revisión sistemática y metaanálisis se estimó la proporción de pacientes con fibrilación auricular diagnosticados por primera vez después de un ataque cerebrovascular o ataque isquémico transitorio en una secuencia de cuatro fases de monitorización cardíaca²¹. La fase 1 incluyó el EKG tomado en el servicio de urgencias, la fase 2 (hospitalaria) incluyó EKG seriados, monitorización electrocardiográfica continua, telemetría cardíaca continua y test de Holter; la fase 3 (primer periodo ambulatorio) Holter ambulatorio y la fase 4 (segundo periodo ambulatorio) dispositivos cardíacos externos e implantables. En la categoría 1 se detectó fibrilación auricular en un 7,7, 5,1% en la fase 2, 10,7% en la fase 3 y 16,9% en la 4.

En este meta-análisis 10,6% de los pacientes no tuvieron otros estudios más allá de la fase 1, un 10,0% no los tuvieron más allá de la fase 2 y 60% no fueron estudiados con técnicas de monitorización cardíaca prolongada (fase 4)²¹.

¿Cómo estudiar los pacientes con ataque cerebro-vascular criptogénico y sospecha de fibrilación auricular oculta?

La monitorización cardíaca prolongada con dispositivos externos o implantables es costosa y de difícil acceso ¿Qué pacientes se deberían monitorizar?

No está claro aún qué subgrupos de pacientes se benefician más de la monitorización prolongada, cuánto tiempo la requieren y para quiénes es más costo-efectivo.

Los latidos auriculares prematuros frecuentes, al igual que los brotes de taquiarritmia auricular son marcadores emergentes de riesgo que pueden ayudar a identificar a los pacientes con ritmo sinusal que desarrollarán fibrilación auricular. En un subanálisis ulterior del estudio EMBRACE²⁰ se tomaron aquellos pacientes con actividad ectópica supraventricular aumentada y se cuantificaron los

latidos auriculares prematuros (APB Atrial Premature Beats) en los estudios de Holter de 24 horas²². A los 90 días la detección global de fibrilación auricular fue del 16%, la probabilidad de detectarla en pacientes con menos de 100 APB/24 horas fue menos de 9%, entre 100-499 APB/24 horas la probabilidad aumentó de 9 a 24%, entre 500-999 APB/24 horas de 25 a 37%, de 1000-1499 APB/24 horas de 37 a 40% y de 40% más allá de 1500 APB/24 horas. Con base en lo anterior, el grupo de investigadores del estudio EMBRACE propuso un diagrama de opciones según el cual los pacientes con ataque cerebro-vascular criptogénico en quienes no se hubiera detectado fibrilación auricular deben ir a monitorización cardíaca por dos semanas si hay menos de 500 APB/24 horas y durante cuatro semanas cuando es mayor 500 APB/24 horas. Adicionalmente, si no se detecta la fibrilación auricular, se debe considerar monitorización prolongada con dispositivos externos o insertables para pacientes con más de 1.000 APB/24 horas.

Actualmente las guías AHA/ASA recomiendan monitorización del ritmo cardíaco por treinta días en los seis meses siguientes al evento índice (clase IIa; nivel de Evidencia c) (Nueva recomendación)²³.

Carga de fibrilación auricular y riesgo de ataque cerebro-vascular

En el estudio ASSERT²⁴ se tomaron pacientes mayores de 65 años con hipertensión arterial e implante de marcapasos bicameral por enfermedad del nodo o enfermedad del nodo aurículo-ventricular, o un cardiodesfibrilador por cualquier indicación en las últimas ocho semanas para establecer el riesgo de un primer episodio de fibrilación auricular y de ataque cerebro-vascular. A los tres meses a un 10,1% de los pacientes se les detectó por lo menos un episodio de taquiarritmia auricular con frecuencia mayor a 190 latidos por minuto y con una duración mayor de 6 minutos. La taquicardia auricular subclínica aumentó el riesgo de fibrilación auricular clínica con un HR (hazard ratio) de 5,56 y el de ataque cerebro-vascular con un HR de 2,49. Este último fue del 13%, el mismo riesgo de ataque cerebro-vascular atribuido a fibrilación auricular en el estudio Framingham.

En el CRYSTAL AF¹⁹ el tiempo de fibrilación auricular fue de 30 segundos medidos en el grupo control pues el dispositivo cardíaco insertable o monitor cardíaco insertable solo detectaba a partir de dos minutos. En el estudio EMBRACE²⁰ se tomaron también 30 segundos en la definición de fibrilación auricular en el grupo control y el dispositivo externo de cinturón detectaba hasta 2,5 minutos. Sin embargo, entre un 42 a un 85% de los casos detectados de fibrilación auricular en ataque cerebro-vascular criptogénico tienen una duración menor de 30 segundos^{25,26}.

Relación temporal entre fibrilación auricular paroxística y ataque cerebro-vascular

Con base en los datos actuales no parece existir una relación temporal próxima entre las arritmias auriculares detectadas en los dispositivos y la aparición de ataque cerebro-vascular, aunque los pacientes con episodios de alta frecuencia auricular (AHREs Atrial High Rate Episodes) tienen mayor riesgo

de padecerlo¹⁸. En el estudio TRENDS²⁷ un 73%, en el ensayo ASSERT²⁸ un 92% y en el IMPACT²⁹ un 94% de los pacientes no tuvieron fibrilación auricular en los 30 días previos al evento trombo-embólico.

Factores de riesgo para ataque cerebro-vascular independientes de la fibrilación auricular paroxística

La evidencia actual lleva a pensar que un tipo de cardiopatía auricular aumenta el riesgo de recurrencia de ataque cerebro-vascular en el grupo de pacientes con la forma criptogénica independiente que haya o no fibrilación auricular.

En un estudio piloto se analizaron 159 pacientes de los cuales 40 tenían ataque cerebrovascular criptogénico según los criterios del TOAST. Se definió cardiopatía auricular cuando había por lo menos uno de los siguientes biomarcadores:

1. NT ProBNP (Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) con punto de corte de 250 pg/ml
2. Fuerza terminal de la onda p en V1 (PTFV1) con umbral de 5000 uV ms, calibración EKG de 10 mm/mV y 25 mm/s.
3. Crecimiento auricular izquierdo.

De 40 pacientes, 49% tenían niveles elevados de NT ProBNP, 20% PTFV1 aumentado y 5% crecimiento auricular izquierdo. Los pacientes con cardiopatía atrial tenían alta probabilidad de ser mayores, tener hipertensión arterial, hiperlipidemia o enfermedad coronaria³⁰.

El NT-ProBNP (Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) fue medido en el suero almacenado de los pacientes reclutados en el estudio WARSS (Warfarin-Aspirine Recurrent Stroke Study) sin fibrilación auricular para comparar la efectividad relativa de la warfarina y la Aspirina en la prevención de la recurrencia del ataque cerebrovascular o de muerte en dos años basados en la concentración de NT-ProBNP. En el 5% de los pacientes la concentración de NT-ProBNP fue mayor de 750 pg/ml y en 2 años la tasa de eventos por 100 personas-año fue de 45,9 para la Aspirina y 16,6 para la warfarina; en concentraciones menores o iguales a 750 pg/ml la tasa fue similar para ambos tratamientos, lo cual indicó el beneficio de la anticoagulación en el subgrupo con aumento de este biomarcador³¹.

El crecimiento auricular izquierdo moderado a severo es un factor de riesgo independiente para ataque cerebrovascular cardioembólico recurrente o ataque cerebro-vascular criptogénico³².

La patogénesis de la tromboembolia en fibrilación auricular involucra disfunción endotelial, patrón anormal de flujo en el apéndice auricular, propiedades pro-coagulantes de la sangre, inflamación, factores neurohumorales y patología estructural del miocardio auricular. La característica fundamental de la patología estructural asociada con fibrilación auricular es la fibrosis³³, cuyo grado empieza a ser medido mediante técnicas de realce tardío del medio de contraste en resonancia magnética cardíaca o DE-CMR (Delayed-Enhancement Cardiac Magnetic Resonance). El gadolinio acorta el T1; en tejido sano este medio de contraste se disipa rápidamente, mientras que en tejido fibrótico se prolonga permitiendo estimar el grado de fibrosis. En estudios

retrospectivos se ha podido correlacionar el grado de fibrosis con la incidencia de ataque cerebrovascular³⁴. En el estudio DECAAF, la recurrencia de la arritmia posterior a la ablación por catéter estuvo relacionada con el porcentaje de fibrosis auricular izquierda estimada mediante realce tardío del medio de contraste en resonancia magnética³⁵.

Conclusiones

El término ataque cerebrovascular criptogénico se aplica a aquellos casos de infarto cerebral sin causa determinada después de una investigación etiológica adecuada. El mecanismo embólico imprime cambios característicos en el patrón de las imágenes cerebrales. El término ESUS se perfila como una entidad terapéuticamente relevante en aquellos pacientes con ataque cerebrovascular criptogénico y alta sospecha de cardioembolia que pueden beneficiarse con el uso de anticoagulantes orales directos.

La evidencia disponible para iniciar anticoagulación es persuasiva y la certeza solo se obtiene al documentar la fibrilación auricular. La monitorización cardiaca prolongada mediante dispositivos externos o insertables ha permitido detectar hasta diez veces más la fibrilación auricular paroxística que la monitorización convencional.

El rol de la fibrilación auricular paroxística en la enfermedad vascular cerebral aún no está plenamente entendido y hay evidencia creciente sobre el papel de riesgos emergente.

Por último, la relación entre cardiopatía auricular fibrótica, fibrilación auricular y trombogénesis debe establecerse con precisión.

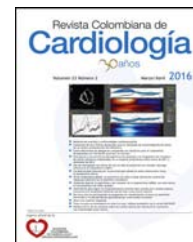
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Camm AJ. Cryptogenic stroke – can we abandon this apologetic diagnosis? *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:504–5.
2. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol*. 2015;0:1–6.
3. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001;32:2735–40.
4. Liberman AL, Prabhakaran S. Cryptogenic stroke: how to define it? How to treat it? *Curr Cardiol Rep*. 2013;17:423.
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
6. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, et al. Interobserver Agreement in the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Classification of Stroke Based on Restrospective Medical Record Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15:266–72.
7. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:688–97.
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:502–8.
9. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429–38.
10. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*. 2014;45:1186–94.
11. Fujimoto S, Toyoda K, Jinnouchi J, et al. Differences in diffusion-weighted image and transesophageal echocardiographic findings in cardiogenic, paradoxical and aortogenic brain embolism. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:148–54.
12. Jauss M, Wessels T, Trittacher S, et al. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke*. 2006; 37:2159–61.
13. Jickling GC, Stamova B, Ander BP, et al. Prediction of cardioembolic, arterial, lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location. *Stroke*. 2012;43:2036–41.
14. Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, et al. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:993–9.
15. 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.
16. Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*. 2015;386:303–10.
17. Kamel H, Johnson DR, Hegde M, et al. Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:726–31.
18. Glotzer TV, Ziegler PD. Cryptogenic stroke: Is silent atrial fibrillation the culprit? *Heart Rhythm*. 2015;12:234–41.
19. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478–86.
20. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467–77.
21. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377–87.
22. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke. Results from the EMBRACE Trial. *Stroke*. 2015;46:936–41.
23. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–236.
24. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120–9.
25. Favilla CG, Ingala E, Jara J, et al. Predictors of Finding Occult Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2015;46:1210–5.
26. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in Cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1696–701.
27. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: A subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011;8:1416–23.
28. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and Embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094–9.
29. Ip J, Waldo AL, Lip GYH, et al. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients With implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort: The IMPACT study. *Am Heart J*. 2009;158, 364-70.e1.

30. Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, et al. Atrial cardiopathy and cryptogenic stroke: a cross-sectional pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:110–4.
31. Longstreth WT, Kronmal RA, Thompson JLP, et al. Amino Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke.* 2013;44:714–9.
32. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlinn C, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence the northern Manhattan stroke study. *Stroke.* 2015;46:1488–93.
33. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism. *Mechanistics Links and Clinical Inferences.* *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2239–51.
34. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:831–8.
35. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by Delayed enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation The DECAAF Study. *JAMA.* 2014;311:498–506.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Ablación de fibrilación auricular mediante energía de radiofrecuencia**Radiofrequency ablation of atrial fibrillation****Diego Andrés Rodríguez Guerrero^{a,b,c,*}, Juan de Jesús Montenegro-Aldana^{a,b},
Luis Carlos Sáenz-Morales^{a,c} y Fermín García^{a,d}**^a Centro Internacional de Arritmias, Instituto de Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia^b Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia^c Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia^d Cardiac Electrophysiology, Division of Cardiology, Hospital of the University of Pennsylvania

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 5 de noviembre de 2016

Introducción

La base electrofisiológica de la fibrilación auricular requiere tanto un disparador que inicia la arritmia como un sustrato que pueda sostenerla¹. Los desencadenantes más comunes de fibrilación auricular son latidos auriculares ectópicos que surgen de las extensiones musculares en las venas pulmonares². Estos factores desencadenantes pueden ser precipitados por la actividad intrínseca de plexos ganglionares cardíacos, agrupados en “clusters” en las uniones de las venas pulmonares con la aurícula izquierda³. Los factores existentes en la unión de las venas pulmonares con la aurícula izquierda asociados al crecimiento auricular que alberga fibrosis e inflamación, sirven como sustrato para sostener la arritmia. Con la persistencia de la fibrilación auricular, ocurre un cambio electrofisiológico adicional en el tejido auricular (acortamiento del período refractario auricular), que predispone al desarrollo de otros disparadores

y circuitos que sostienen y perpetúan la arritmia. El mantenimiento del ritmo sinusal puede revertir estos cambios y mecanismos, de modo que la fibrilación auricular promueve fibrilación auricular y el ritmo sinusal promueve el ritmo sinusal⁴.

La ablación de la fibrilación auricular es una técnica terapéutica que utiliza energía de radiofrecuencia o congelación para destruir el tejido auricular que está implicado en la generación y el sostenimiento de la arritmia. La ablación por radiofrecuencia genera una corriente eléctrica alterna que atraviesa el tejido miocárdico atrial hasta el tejido más profundo. A temperaturas de 50 °C o más, la mayoría de los tejidos se someten a necrosis de coagulación irreversible y luego evolucionan a un tejido miocárdico cicatricial no conductor⁵. La crioablación destruye el tejido por congelación. El principal objetivo de la ablación de la fibrilación auricular es la desconexión eléctrica de los disparadores de las venas pulmonares del tejido auricular (a menudo llamado “aislamiento de las venas pulmonares”)⁶. Para lograr este objetivo, la ablación se realiza alrededor de los orificios de las venas pulmonares aunque se pueden adicionar otras lesiones en los llamados electrogramas complejos fraccionados, vena cava superior, seno coronario, auriculilla

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegoeef@gmail.com
(D.A. Rodríguez Guerrero).

izquierda, ablación en plexos ganglionares o diseñar líneas complementarias de ablación en casos de *flutter* auricular⁶.

El papel de la ablación con catéter en el tratamiento de la fibrilación auricular sigue evolucionando rápidamente, con mejoras en la eficacia y seguridad de los procedimientos. La eficacia de la ablación con catéter por radiofrecuencia para el mantenimiento del ritmo sinusal, es superior al tratamiento actual con medicamentos antiarrítmicos para el mantenimiento del ritmo sinusal en poblaciones de pacientes seleccionados. Se ha llevado a cabo una serie de consensos de la eficacia de la ablación con catéter de fibrilación auricular frente a la terapia con fármacos antiarrítmicos⁷⁻¹². La crioablación en el momento constituye una alternativa a la ablación punto a punto de la ablación por radiofrecuencia para alcanzar el aislamiento de las venas pulmonares¹³. La evidencia que apoya la eficacia de la ablación con catéter es más fuerte para la fibrilación auricular paroxística en pacientes más jóvenes con poca o ninguna cardiopatía estructural¹⁴ y en los procedimientos realizados en centros de gran experiencia. De igual forma, los estudios han demostrado una reducción de los síntomas relacionados con la fibrilación auricular en estos contextos¹⁵. De otra parte, la evidencia es insuficiente para determinar si la ablación de fibrilación auricular con catéter reduce la mortalidad por todas las causas, los ataques cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca¹⁶. El ensayo clínico en curso (CABANA [Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation] y el EAST [Early Therapy of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial]) deberían proporcionar nueva información para establecer si la ablación con catéter de la fibrilación auricular es superior a la terapia estándar con cualquiera de los fármacos de control del ritmo cardíaco en disminución de mortalidad total y otros puntos secundarios. Se pretende también evaluar si la aplicación temprana de una terapia de control del ritmo que implica ablación, antiarrítmicos, o ambos, puede afectar a los puntos finales de accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca en comparación con el manejo médico habitual. Estos ensayos clínicos importantes ayudarán a establecer si la ablación con catéter proporciona un beneficio más allá de las mejoras en la calidad de vida¹⁶.

La decisión de someter un paciente a ablación de fibrilación auricular con catéter, depende de un gran número de variables, que incluyen tipo de fibrilación auricular (paroxística vs. persistente vs. largamente persistente), severidad de los síntomas, cardiopatía estructural, opciones alternativas, tales como control de la frecuencia o la terapia antiarrítmica mediante fármacos, probabilidad de complicaciones y preferencia del paciente. Es importante reconocer que la mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos de ablación con catéter de fibrilación auricular han sido en general más jóvenes, sanos y con fibrilación auricular paroxística sintomática refractaria a uno o más medicamentos antiarrítmicos.

Técnicas de ablación (aislamiento ostial, aislamiento antral, electrogramas complejos fraccionados, líneas adicionales, rotores)

La ablación percutánea de la fibrilación auricular es un tratamiento eficaz¹⁷, en particular en los casos refractarios al

manejo antiarrítmico. Considerando que los gatillos desencadenantes provienen de las venas pulmonares, la ablación implica la creación de lesiones circunferenciales en torno a las venas para aislarlas eléctricamente del resto de la aurícula izquierda¹⁸.

La ablación con catéter para fibrilación auricular persistente es más difícil y se asocia con resultados menos favorables¹⁹⁻²². Para mejorarlos, la ablación involucra el sustrato que mantiene la fibrilación auricular, mediante la creación de lesiones lineales en la aurícula izquierda²³ y lesiones focales para eliminar señales auriculares fraccionadas²⁴. En algunas oportunidades es necesaria la eliminación de gatillos extrapulmonares en auriculilla izquierda, seno coronario, venas cavas o ligamento de Marshall.

En el estudio STAR AF II (Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation) que se trata de un ensayo aleatorizado con el objetivo de evaluar tres métodos diferentes para la ablación por radiofrecuencia en pacientes con fibrilación auricular persistente (aislamiento de venas pulmonares solamente, aislamiento de venas pulmonares más ablación de electrogramas complejos fraccionados o aislamiento de venas pulmonares más ablación lineal a través del techo de la aurícula izquierda y en el istmo mitral), no se encontró ninguna reducción en la tasa de la fibrilación auricular recurrente cuando se incorporaba ablación adicional a la necesaria para el aislamiento de venas pulmonares²⁵.

Los intentos de mejorar los resultados de la ablación con catéter se han centrado en el sustrato que sostiene la fibrilación auricular después de que se instaura. Muchos estudios ahora desafían el concepto de que la fibrilación auricular se mantiene por ondas desordenadas autosostenibles localizadas (rotores) que mantienen la conducción fibrilatoria. Existen nuevas herramientas de mapeo que permiten la identificación y sirven de guía en la ablación de estos rotores con algunos resultados alentadores especialmente en pacientes con fibrilación auricular persistente o largamente persistente.

Rol de la ablación en fibrilación auricular paroxística

Dos estudios clínicos aleatorizados compararon la ablación con catéter por radiofrecuencia con la terapia con fármacos antiarrítmicos como tratamiento de control del ritmo de primera línea en pacientes con fibrilación auricular paroxística²⁶. El estudio RAAFT (Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation Treatment), comparó la eficacia de la ablación con catéter de fibrilación auricular con el de tratamiento con fármacos antiarrítmicos como opción de primera línea para el control del ritmo en 127 pacientes (88% con fibrilación auricular paroxística) con mayor libertad de fibrilación auricular a un año (45% frente a 28%; $p=0,02$). El MANTRA-PAF (Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation)²⁷, comparó la ablación con catéter de la fibrilación auricular con la terapia mediante fármacos antiarrítmicos como terapia de primera línea en 294 pacientes. A los 24 meses de seguimiento, más pacientes en el grupo de ablación estaban libres de cualquier fibrilación auricular o fibrilación auricular sintomática, y la

calidad de vida fue significativamente mejor. Sin embargo, la carga total de fibrilación auricular no fue significativamente diferente entre los dos grupos y las complicaciones mayores que requirieron intervención fueron más frecuentes en el grupo de ablación. Teniendo en cuenta estos estudios, se puede afirmar que la ablación de fibrilación auricular con radiofrecuencia puede ser considerada como terapia de primera línea en pacientes seleccionados, especialmente aquellos muy sintomáticos antes del manejo con fármacos antiarrítmicos cuando se desea una estrategia de control del ritmo²⁸⁻³³.

Rol de la ablación en fibrilación auricular persistente y fibrilación auricular largamente persistente

La seguridad y eficacia de la ablación con catéter está menos bien establecida para otras poblaciones de pacientes, especialmente aquellos con fibrilación auricular de larga persistencia, edad muy avanzada y con insuficiencia cardíaca significativa, incluyendo aquellos con miocardiopatía inducida por taquicardia³⁴⁻⁴¹.

Rol de la ablación en mayores de 75 años

La ablación con catéter en pacientes de 75 años o más, se asocia con un resultado favorable a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular paroxística, mientras que los resultados son menos prometedores en persistente o de larga data. El perfil de seguridad de la ablación de fibrilación auricular en pacientes de 75 años o mayores, es comparable con la de pacientes más jóvenes⁴².

Rol de la ablación en insuficiencia cardíaca

Un número de ensayos clínicos pequeños han evaluado el papel de la ablación de fibrilación auricular con catéter en pacientes seleccionados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Han demostrado una tasa razonable de éxito en el mantenimiento del ritmo sinusal con mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y síntomas⁴³. El grado de mejoría de la FEVI varía según las características de cada paciente^{44,45}. En los casos en que la disfunción del ventrículo izquierdo sea secundaria a la fibrilación auricular en sí, la ablación de ésta con catéter y el mantenimiento del ritmo sinusal, puede dar lugar a una mejoría notable. Así mismo, puede ser difícil determinar en esta población si los síntomas están relacionados con fibrilación auricular o falla cardíaca subyacente y si la fibrilación auricular ha contribuido a la disminución de la FEVI. El control óptimo de la frecuencia o la reversión a ritmo sinusal mediante cardioversión o con fármacos antiarrítmicos pueden ayudar a determinar la causalidad. Debido a la magnitud de la remodelación y a la enfermedad cardíaca subyacente, las tasas de recurrencia⁴⁶ y de complicaciones son más altas en esta población. Un metaanálisis reportó que la eficacia del procedimiento sencillo de ablación de fibrilación auricular con catéter fue menor en los pacientes con disfunción sistólica, pero una tasa de éxito similar podría lograrse entre los pacientes con y sin disfunción sistólica con

procedimientos repetidos. Tomados en su conjunto, la ablación por catéter puede ser razonable para el tratamiento de la fibrilación auricular sintomática en pacientes seleccionados con disfunción del ventrículo izquierdo significativa e insuficiencia cardíaca.

Recomendaciones de la ablación de fibrilación auricular con catéter para mantener el ritmo sinusal⁴⁷⁻⁴⁹

Estas directrices son el resultado de la revisión de las últimas guías propuestas por las Sociedades Americana (AHA/HRS), Europea (ESC/EHRA) y Canadiense de cardiología en la estrategia del control del ritmo mediante terapia de ablación. Tanto las guías europeas como las canadienses hacen énfasis en que los procedimientos de ablación de fibrilación auricular deben realizarse en centros de alta experiencia.

Clase I

1. La ablación de fibrilación auricular con catéter es útil para la fibrilación auricular paroxística sintomática refractaria o intolerante a por lo menos un antiarrítmico de clase I (propafenona, flecainida) o III (amiodarona, dronaderona, sotalol) y se desea una estrategia de control del ritmo (nivel de evidencia A).
2. Antes de considerar la ablación de fibrilación auricular con catéter, se recomienda que en cada paciente se evalúen los riesgos y resultados de la intervención (nivel de evidencia C).

Clase IIa

1. La ablación de fibrilación auricular con catéter es razonable para algunos pacientes con fibrilación auricular sintomática persistente, refractaria o intolerante a por lo menos un antiarrítmico de clase I (propafenona, flecainida) o III (amiodarona, sotalol) (nivel de evidencia A).
2. En los pacientes con fibrilación auricular paroxística sintomática recurrente, la ablación con catéter es una estrategia de control del ritmo inicial razonable antes de los ensayos terapéuticos con fármacos antiarrítmicos, después de sopesar los riesgos y los resultados de la terapia farmacológica comparada con la terapia de ablación^{40,42} (nivel de evidencia B).
3. Cuando se planee la ablación de fibrilación auricular con catéter se debe considerar continuar la terapia de anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K durante el procedimiento de ablación, buscando mantener un INR cercano a 2 (nivel de evidencia B)

Clase IIb

1. La ablación con catéter de fibrilación auricular puede ser considerada para pacientes sintomáticos con fibrilación auricular largamente persistentes (> 12 meses) refractaria o intolerante a por lo menos un medicamento antiarrítmico clase I o III cuando se desea la estrategia de control del ritmo (nivel de evidencia B).

2. La ablación de fibrilación auricular con catéter se puede considerar antes de iniciar el tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase I o III para pacientes con fibrilación auricular persistente sintomática cuando se desea una estrategia de control del ritmo (nivel de evidencia C).

Clase III: Daño

1. La ablación de fibrilación auricular con catéter no debe realizarse en pacientes que no pueden ser tratados con la terapia anticoagulante durante y después del procedimiento (nivel de evidencia C).
2. La ablación de fibrilación auricular con catéter para restaurar el ritmo sinusal no se debe realizar con la única intención de obviar la necesidad de anticoagulación. (nivel de evidencia C).

Anticoagulación periprocedimiento de ablación de fibrilación auricular

Debido al riesgo bien establecido de ictus o ataque isquémico transitorio periprocedimiento asociado con la ablación de fibrilación auricular con catéter, hay consenso en que se indica la anticoagulación para prevenir la tromboembolia durante el procedimiento sin importar el riesgo tromboembólico de base del paciente. Las recomendaciones detalladas de consenso sobre el enfoque de la anticoagulación antes, durante y después de ablación con catéter ya han sido publicadas en capítulos previos. Tanto la heparina intra-procedimiento y la anticoagulación oral se recomiendan por dos meses o más después del procedimiento. La ablación de fibrilación auricular con catéter no debe realizarse en pacientes que no pueden ser tratados con la terapia anticoagulante durante y después del procedimiento. Varios informes indican que la ablación con catéter de fibrilación auricular puede llevarse a cabo con menos complicaciones cuando la anticoagulación con warfarina oral no fue suspendida periprocedimiento. Varios centros han informado su experiencia con el uso de inhibidores directos de la trombina y del factor Xa.

Recurrencias después de la ablación con catéter

Las recurrencias de fibrilación auricular tras la ablación con catéter son comunes durante los primeros tres meses y no predicen el éxito a largo plazo, a pesar de que están asociados con mayor riesgo de reconexión de venas pulmonares y re-hospitalización. Por tanto, cuando se presenta fibrilación auricular poco después de la ablación con catéter, se debe considerar el manejo farmacológico del control del ritmo en lugar de repetir la ablación de manera temprana. Los pacientes que desarrollan fibrilación auricular persistente dentro de los tres primeros meses después de la ablación, pueden requerir cardioversión. La fibrilación auricular recurrente después de tres meses suele ser una indicación de la reconexión de las venas pulmonares y puede ser manejada repitiendo el procedimiento o con el inicio de

antiarrítmicos. Varios centros han informado recurrencias más allá de un año después de la ablación.

Complicaciones de la ablación de fibrilación auricular

La ablación con catéter de fibrilación auricular se asocia a riesgos importantes de complicaciones mayores. Una encuesta internacional de los procedimientos de ablación con catéter por radiofrecuencia en el año 2010, encontró una incidencia de 4,5% de complicaciones mayores, incluyendo una tasa de 1,3% de taponamiento cardíaco, una tasa de 0,94% de ictus o ataque isquémico transitorio, una tasa de 0,04% de fístula atrio-esofágica y un 0,15% de mortalidad. Un registro observacional multinacional europeo reportó una tasa de complicaciones del 7,7%, de los cuales 1,7% eran complicaciones mayores. Muchos de los datos sobre las tasas de complicaciones se derivan de centros experimentados o registros voluntarios.

Conflicto de intereses

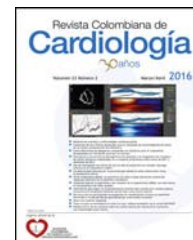
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Moe GK. Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1975;72:55–81.
2. Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol.* 1981;314:445–56.
3. Lin J, Scherlag BJ, Zhou J, et al. Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1197–205.
4. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92:1954–68.
5. Haines DE. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16:586–91.
6. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659–66.
7. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:349–61.
8. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, et al. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11:408–18.
9. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, et al. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:138–44.
10. Parkash R, Tang AS, Sapp JL, Wells G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:729–38.
11. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, et al. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:626–33.

12. Terasawa T, Balk EM, Chung M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151:191–202.
13. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. balloon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1713–23.
14. Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, et al. Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:452–7.
15. Al-Khatib SM, Allen Lapointe N, Chatterjee R, et al. Treatment of Atrial Fibrillation. Comparative Effectiveness Review 119. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No.13-EHC095-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; [June 2013]. Disponible en: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/358/1559/atrial-fibrillation-report-130628.pdf>
16. Verma A, Macle L, Cox J, Skanes AC. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: catheter ablation for atrial fibrillation/atrial flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:60–6.
17. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, 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.
18. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J.* 2006;27:216–21.
19. Parkash R, Verma A, Tang AS. Persistent atrial fibrillation: current approach and controversies. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25:1–7.
20. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2010;7:835–46.
21. Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J.* 2010;31:1344–56.
22. Fassini G, Riva S, Chiodelli R, et al. Left mitral isthmus ablation associated with PV isolation: long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1150–6.
23. Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation.* 2004;110:2996–3002.
24. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2044–53.
25. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372:1812–22.
26. Morillo C, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT 2): a randomized trial. *JAMA.* 2014;311:692–700.
27. Jons C, Hansen PS, Johannessen A, et al. The Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation (MANTRA-PAF) trial: clinical rationale, study design, and implementation. *Europace.* 2009;11:917–23.
28. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation.* 2008;118:2498–505.
29. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;354:934–41.
30. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014;35:501–7.
31. Cosedis NJ, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367:1587–95.
32. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1138–47.
33. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation.* 2010;121:2550–6.
34. Kwak JJ, Pak HN, Jang JK, et al. Safety and convenience of continuous warfarin strategy during the periprocedural period in patients who underwent catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:620–5.
35. Gaztanaga L, Frankel DS, Kohari M, et al. Time to recurrence of atrial fibrillation influences outcome following catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2013;10:2–9.
36. Medi C, Sparks PB, Morton JB, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:137–41.
37. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation.* 2010;122:2368–77.
38. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, et al. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;104:366–72.
39. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1071–8.
40. Cappato R, Calkins H, Chen SA, 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.
41. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, et al. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14:1094–103.
42. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients ≥ 75 years: long-term clinical outcome and safety. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv229> euv229 First published online: 29 January 2016.
43. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359:1778–85.
44. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1894–903.
45. Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ, et al. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:724–32.
46. Wilton SB, Fundytus A, Ghali WA, et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2010;106:1284–91.
47. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society

- (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS): endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2007;9:335–79.
48. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). *Heart Rhythm*. 2012;9:632–96.
49. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071–104.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Crioablación con balón en fibrilación auricular**Balloon cryoablation in atrial fibrillation**

William Uribe-Arango^{a,b,c,f}, **Mauricio Duque-Ramírez**^{a,b,c,*},
Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,e,f}, **Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal**^{a,b,c,d},
Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,b,c} y **Juan Carlos Díaz-Martínez**^{a,b,c}

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

^c Servicio de Electrofisiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^d Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

^e Clínica Somer, Rionegro, Colombia

^f Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2016

Introducción

A partir de la publicación por el grupo de Bordeaux en Francia, acerca de que el origen de más del 90% de las fibrilaciones auriculares proviene de o cerca de las venas pulmonares, se desarrolló una nueva técnica de ablación con catéter llamada aislamiento segmentario de las venas pulmonares o aislamiento ostial de las venas pulmonares. Los primeros estudios sobre esa nueva técnica se realizaron aplicando energía de radiofrecuencia y tuvieron un resultado exitoso en alrededor de un 62% de los pacientes¹. Posteriormente, la técnica se convirtió en un aislamiento antral (proximal) de las venas pulmonares con el fin de evitar la estenosis de las venas como consecuencia de las ablaciones más distales (ostiales) y en la actualidad éste es el

término más utilizado para referirse a la ablación de fibrilación auricular.

Con el fin de superar las dos grandes dificultades que representan las técnicas de ablación con radiofrecuencia, creación de lesiones secuenciales punto por punto y riesgo de lesiones incompletas, surgieron nuevas alternativas tecnológicas y de fuentes de energía como la crioterapia con balón², el ultrasonido enfocado de alta intensidad y la energía láser. De estas tres, la más utilizada es la crioablación con balón debido a que ofrece ciertas ventajas teóricas y ha demostrado mejores resultados clínicos con menor número de complicaciones mayores. Primero, la fuerte adhesión catéter-tejido durante la crioablación aumenta la estabilidad del catéter. Segundo, la crioablación está relacionada con menos dolor y malestar que la radiofrecuencia debido a que las fibras aferentes del dolor se congelan y no se estimulan de manera térmica. Tercero, la crioablación posee menor riesgo de formación de trombos y por tanto de embolia sistémica y ataque cerebro-vascular, debido a que está asociada con disminución de la activación de las plaquetas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

y de la cascada de la coagulación comparada con la radiofrecuencia. Cuarto, la crioablación deja la matriz del tejido conectivo intacta y evita el riesgo de explosiones de vapor (pops). Quinto, la falta de circulación, disrupción vascular y de lesión endotelial en el centro de la criolesión produce necrosis tisular uniforme que a su vez se asocia con menor probabilidad de ulceración, estenosis y formación de fistulas y estenosis.

Antiarrítmicos, radiofrecuencia y crioablación

Durante los años 2000 y 2005, reportes de centros únicos demostraron la eficacia de la terapia de criobalón para el tratamiento de la fibrilación auricular. El estudio STOP AF ha demostrado que la ablación con criobalón es una alternativa segura y eficaz a la terapia antiarrítmica para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular paroxística sintomática. En este estudio se aleatorizaron 245 pacientes a recibir medicación antiarrítmica o ablación con criobalón. Después de un seguimiento a un año, el 70% de los pacientes tratados con criobalón estaban libres de fibrilación auricular, comparados contra un 7% en el brazo de la terapia antiarrítmica³.

La ablación de fibrilación auricular mediante crioterapia, presenta una serie de ventajas potenciales respecto al uso de la fuente de energía más utilizada, la radiofrecuencia. Entre ellas, cabe destacar mayor estabilidad del catéter durante las aplicaciones, menor duración de los procedimientos y mayor predictibilidad de los tiempos, mejor tolerancia del paciente al procedimiento (técnica indolora), lo que permite realizar los procedimientos sin necesidad de anestesia general y con menor grado de sedación, menor riesgo de formación de trombos intracardíacos minimizando el riesgo de embolias sistémicas y en teoría, menor riesgo de perforación y taponamiento cardíaco. Los catéteres balón para crioterapia, se han desarrollado para realizar crioablación antral de las venas pulmonares mediante una sola aplicación de frío. La primera generación de balones tuvo algunos problemas de estenosis de venas pulmonares, parálisis del nervio frénico y formación de lesiones incompletas con recurrencias altas⁴. La segunda generación, Artic front advance®, cuenta con un diámetro de 28 mm y con un sistema de refrigeración rediseñado que permite mayor difusión del frío sobre la superficie frontal del balón, lo que crea una verdadera semiesfera de congelación del balón (se congela el hemisferio distal del balón). Lo anterior, facilita un mayor contacto con el tejido antral de la vena, y por tanto efectuar aplicaciones más eficaces y con menor probabilidad de brechas en la conducción⁵⁻⁷. Sin embargo, en teoría, el mayor contacto con el tejido podría determinar una mayor frecuencia de aparición de lesiones sobre el nervio frénico en las aplicaciones sobre las venas pulmonares derechas, aunque se demostró que en la mayoría de casos la parálisis del nervio frénico derecho es reversible durante el seguimiento⁸. Se recomienda la monitorización estricta del nervio frénico durante la ablación de las venas pulmonares derechas.

La comparación entre ablación con criobalón y con radiofrecuencia en cohortes no aleatorizadas, ha demostrado generalmente que los dos procedimientos tienen tasas similares de éxito y de complicaciones, pero la ablación con

criobalón ofrece tiempos más cortos de procedimiento y fluoroscopia⁹.

Evaluación de estudios

La revisión sistemática de los estudios publicados, hecha por Andrade et al.¹⁰, en cuanto a la eficacia y seguridad de la ablación con criobalón para fibrilación atrial reveló que un procedimiento único de crioablación con balón para fibrilación auricular paroxística tiene altas tasas de éxito agudo (>98%) y a medio plazo (73% a un año), así como menor tasa de éxito cuando se utiliza como única terapia para los pacientes con fibrilación auricular persistente (45% libres de recurrencia a un año). La tasa de complicaciones es relativamente baja e incluye un 6,38% de incidencia de parálisis del nervio frénico, en su mayoría transitoria.

El reciente metaanálisis de estudios clínicos publicado por Xu et al.¹¹ se hizo con base en la pregunta: ¿es la ablación con criobalón preferible a la ablación con radiofrecuencia para el tratamiento de la fibrilación atrial, mediante el aislamiento de venas pulmonares? Las conclusiones más importantes de este metaanálisis respecto a los objetivos primarios fueron las siguientes:

Tasa de éxito: la tasa de éxito de la ablación con catéter fue relativamente más alta en los pacientes referidos para crioablación que para ablación con radiofrecuencia, pero la diferencia no demostró significancia estadística (OR; 95% CI; p: 1,34; 0,53 a 3,36; 0,538).

Recurrencia y complicaciones: la ablación con criobalón estuvo asociada con un riesgo relativamente bajo de fibrilación auricular recurrente (0,75; 0,3 a 1,88; 0,538) y complicaciones mayores (0,46; 0,11 a 1,83; 0,269). Los porcentajes de recurrencia y de complicaciones mayores fueron comparables entre los dos procedimientos. La parálisis del nervio frénico derecho fue mayor en los pacientes con crioablación.

Duración del tiempo de fluoroscopia y el tiempo total de procedimiento: el hallazgo más notable de este estudio fue la gran disminución del tiempo de fluoroscopia y del tiempo de duración total del procedimiento, en los pacientes referidos para crioablación comparados con los referidos para radiofrecuencia.

Comparación de seguridad

La tasa de complicaciones^{10,11} agudas intraprocedimiento reportada con crioablación es del 3 al 5%. La tasa de complicaciones periprocedimiento de la crioablación con balón con respecto al ataque cerebro-vascular o la isquemia cerebral transitoria es del 0,3%, el taponamiento cardíaco es del 0,6% y las complicaciones vasculares inguinales del 1,8%. En comparación, las tasas de complicaciones de la ablación con radiofrecuencia son del 0,3 al 0,9% para ataque cerebro-vascular o isquemia cerebral transitoria, 0,8-1,3% para taponamiento cardíaco y 1-1,5% para complicaciones vasculares inguinales. Las complicaciones a largo plazo como la estenosis sintomática de las venas pulmonares (0,17%) y la lesión esofágica (0%) ocurren muy poco frecuentemente con la técnica de crioablación. Se ha reportado que la tasa

de complicaciones mayores en ablación con radiofrecuencia de fibrilación auricular es del 6%¹².

Aunque la tasa de complicaciones globales parece ser comparable entre las dos técnicas más utilizadas para el aislamiento antral de las venas pulmonares, la radiofrecuencia y la crioablación, la parálisis del nervio frénico merece una discusión aparte. Esta ocurre en aproximadamente el 6% de las crioablaciones con balón (rango 3-11%). Dicha parálisis puede darse con cualquiera de las fuentes de energía, pero es mucho más frecuente con el uso de frío que de radiofrecuencia. Por fortuna, la mayoría de veces la parálisis es transitoria y sólo menos del 0,4% persiste por más de un año. Las tasas reportadas con el uso de energía de radiofrecuencia son del 0,17%^{10,11}.

Comparación entre crioablación con balón y radiofrecuencia irrigada

El FreezeAF¹³ publicado a finales de 2015 es un estudio aleatorizado, controlado, prospectivo y de no inferioridad diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del aislamiento de venas pulmonares realizado con criobalón (balón de primera y segunda generación), comparado con la ablación con catéter de radiofrecuencia irrigado en términos de arritmias atriales y persistencia de complicaciones durante un período de 12 meses, en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular paroxística. Los resultados de este estudio demostraron que la crioablación con balón no es inferior a la técnica de radiofrecuencia en términos de pacientes libres de fibrilación auricular y ausencia de complicaciones persistentes, tanto a 6 como a 12 meses.

Comparación entre crioablación con balón de segunda generación y radiofrecuencia irrigada guiada por medición de fuerza de contacto

El estudio retrospectivo de Jourda et al. sugiere que la crioablación con balón de segunda generación y la ablación con radiofrecuencia irrigada guiada por medición de fuerza de contacto (SmartTouch® y TactiCath®) en pacientes con fibrilación auricular paroxística, tiene eficacia y seguridad similares. Sus resultados también sugieren que la efectividad es análoga en ambas técnicas y fue de aproximadamente el 85% de pacientes libres de fibrilación auricular sin medicación antiarrítmica en un seguimiento a mediano plazo (un año)¹⁴. En el estudio europeo, multicéntrico y prospectivo de Squara et al., se encontró que el uso de catéteres guiados por medición de fuerza de contacto y del criobalón de segunda generación, tiene eficacia similar en la ablación de fibrilación auricular paroxística; una proporción comparable de pacientes en ambos grupos (alrededor del 75%) permanecieron libres de cualquier arritmia auricular, en un seguimiento a 18 meses, después de un procedimiento único y sin uso de medicación antiarrítmica¹⁵.

Seguimiento a mediano plazo del aislamiento de venas pulmonares mediante el uso de criobalón de segunda generación

El estudio de Furnkranz et al., investigó de manera prospectiva el resultado clínico del aislamiento de venas pulmonares

utilizando el criobalón de segunda generación en 105 pacientes consecutivos con diagnóstico de fibrilación auricular paroxística y lo comparó contra aquellos en quienes se había utilizado el balón de primera generación, en un seguimiento a un año. Se determinó que el éxito clínico de un procedimiento único (libres de fibrilación auricular/taquicardia auricular) en quienes se utilizó el criobalón de segunda generación, fue del 83,6% (libres de antiarrítmicos) comparado contra el 63,9% en quienes se utilizó el balón de primera generación ($p=0,008$)¹⁶.

El estudio de Ciconte et al. evaluó de manera prospectiva la eficacia clínica del aislamiento de venas pulmonares como procedimiento inicial en pacientes con fibrilación auricular persistente durante un seguimiento a un año y comparó en pacientes consecutivos, el aislamiento realizado mediante ablación con catéter de radiofrecuencia irrigado guiado por medición de fuerza de contacto y mapeo 3D contra el aislamiento con criobalón de segunda generación. La tasa de éxito a un año de seguimiento con un procedimiento único fue comparable entre las dos estrategias (56% en el grupo de radiofrecuencia vs. 60% en el grupo de crioablación) y los tiempos promedio de duración del procedimiento y de fluoroscopia fueron menores en el grupo de crioablación. Además, como hallazgo secundario este estudio encontró que la mayor duración de la fibrilación auricular persistente y la aparición de taquicardias atriales durante el período de blanqueamiento, fueron factores de riesgo independientes para la predicción de recurrencias después del procedimiento índice¹⁷.

Experiencia colombiana

La descripción de nuestro grupo, acerca de la experiencia inicial en el aislamiento antral de venas pulmonares con el uso del balón de segunda generación de crioablación en 31 pacientes consecutivos con diagnóstico de fibrilación auricular paroxística (23 pacientes), fibrilación auricular persistente (4 pacientes) y recurrencia de un primer procedimiento de ablación con radiofrecuencia (4 pacientes), está pendiente de publicación en la próxima edición de la revista de la Sociedad Colombiana de Cardiología (en prensa). En conclusión, consideramos que la crioablación es una técnica rápida y reproducible en un servicio de Electrofisiología de alta complejidad. Con una curva de aprendizaje corta, es una alternativa valiosa al aislamiento eléctrico punto a punto con radiofrecuencia irrigada, en un grupo con gran experiencia previa en el aislamiento de venas pulmonares. Nuestra técnica involucra el uso de la tecnología 3D y la ecocardiografía intracardiaca. La tasa de complicaciones menores fue comparable con lo reportado en la literatura y no hubo complicaciones mayores en este grupo inicial¹⁸.

Recomendaciones para el uso de energía de crioablación con balón en el aislamiento antral de venas pulmonares como terapia de control del ritmo en pacientes con fibrilación atrial paroxística¹⁹⁻²¹

Las dos fuentes de energía más utilizadas para el aislamiento antral de las venas pulmonares son la *radiofrecuencia*

irrigada y la crioterapia. No hay diferencias en las recomendaciones con base en la energía; la ablación con balón es una alternativa a la radiofrecuencia punto a punto para conseguir el aislamiento de las venas pulmonares. La selección de la energía a utilizar en cada paciente deberá ser hecha por el especialista y el paciente después de discutir los riesgos, los beneficios y las características individuales de cada uno.

Clase I

1. En general, la ablación con catéter de la fibrilación auricular deberá reservarse para pacientes que permanezcan sintomáticos a pesar de terapia médica óptima, incluyendo el uso de al menos un antiarrítmico (clase I o III) y que prefieran la terapia de control del ritmo. Este procedimiento deberá estar a cargo de un electrofisiólogo que haya recibido entrenamiento apropiado y que trabaje en un centro con experiencia en procedimientos de ablación compleja (nivel de evidencia A). Esta es una recomendación fuerte con calidad de evidencia moderada.

Clase II

1. La ablación de la fibrilación auricular con catéter es razonable en algunos pacientes con fibrilación auricular persistente sintomática, refractaria o intolerante al menos a un antiarrítmico del grupo I o III (nivel de evidencia A).
2. En pacientes con fibrilación auricular paroxística recurrente y sintomática, la ablación con catéter es una estrategia de control del ritmo inicial (terapia de primera línea) razonable antes del uso de antiarrítmicos, después de evaluar los riesgos y los resultados de los medicamentos y la ablación (nivel de evidencia B). Esta es una recomendación condicional con calidad de evidencia moderada.

Resumen

La ablación con catéter ha emergido como un enfoque práctico para el tratamiento de la fibrilación atrial sintomática en quienes falla la terapia antiarrítmica, o en aquellos que desean una alternativa no farmacológica para el tratamiento de sus síntomas (preferencia del paciente) o incluso como terapia de primera línea en pacientes altamente seleccionados. Para la ablación de la fibrilación atrial con catéter se han utilizado varios tipos de energía como la radiofrecuencia bipolar irrigada, la crioterapia, el láser y el ultrasonido focal de alta intensidad. En la actualidad, las dos energías más utilizadas son la radiofrecuencia bipolar irrigada y la crioenergía, debido a que tienen los mejores resultados clínicos con el menor número de complicaciones y daños colaterales. En Colombia, la crioterapia con balón para el aislamiento antral de las venas pulmonares se encuentra disponible desde principios del año 2014.

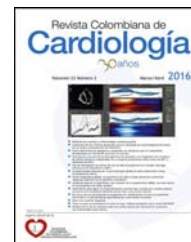
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Eng J Med*. 1998;339:659–66.
2. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoablation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and longterm clinical results. *Circulation*. 2005;111:136–42.
3. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al., STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713–23.
4. Martins RP, Hamon D, Césari O, et al. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:386–93.
5. Fürtkranz A, Bordignon S, Schmidt B, et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:492–7.
6. Bordignon S, Fürtkranz A, Dugo D, et al. Improved lesion formation using the novel 28 mm cryoballoon in atrial fibrillation ablation: analysis of biomarker release. *Europace*. 2014;16:987–93.
7. Di Giovanni G, Wauters K, Chierchia GB, et al. One-year follow-up after single procedure cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:834–9.
8. Casado-Arroyo R, Chierchia GB, Conte G, et al. Phrenic nerve paralysis during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A comparison between the first- and second- generation balloon. *Heart Rhythm*. 2013;10:1318–24.
9. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010;96:1379–84.
10. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm J*. 2011;8:144–51.
11. Xu J, Huang Y, Cai H, et al. Is Cryoballoon ablation preferable to radiofrequency ablation for treatment of atrial fibrillation by pulmonary vein isolation? A meta-analysis. 2014 28;9:e90323.
12. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:1100–5.
13. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015;132:1311–9.
14. Jourda F, Providencia R, Marijon E, et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective evaluation. *Europace*. 2015;17:225–31, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euu215>
15. Squara F, Zhao A, Marijon E, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace*. 2015;17:718–24.

16. Frnkranz A, Bordignon S, Dugo D, et al. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:840–4.
17. Ciconte G, Baltogiannis G, Asmundis C, et al. Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: a comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation. *Europace*. 2015;17:559–65.
18. Uribe W, Díaz JC, Duque L, et al. Ablación de fibrilación auricular: primera serie latinoamericana en la experiencia inicial de la crioablación con baln. Aceptada para publicación en la revista de la Sociedad Colombiana de Cardiología.
19. Camm AJ, Lip G, De Caterina R, et al. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
20. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246–80.
21. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al., For the CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canad J Cardiol*. 2014;30:1114–30.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

**Nuevas técnicas en ablación de fibrilación auricular:
tecnologías emergentes (ablación multielectrodo
y balón láser)****New techniques in atrial fibrillation ablation: emerging technologies
(multielectrode ablation and laser balloon)****Diego Ignacio Vanegas^{a,*}, Carlos A. Rincón^a y José Luis Merino^b**^a *Unidad de Electrofisiología Cardiovascular, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia*^b *Unidad de Arritmias y Electrofisiología Robotizada, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016

Introducción

La ablación de las venas pulmonares mediante radiofrecuencia, ha sido la técnica predominantemente utilizada en los últimos 20 años para el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística¹. El objetivo terapéutico es el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares desde donde se originan más frecuentemente las extrasístoles desencadenantes de los episodios arrítmicos y en algunos pacientes, en donde reside el substrato arrítmico^{2,3}. Esta estrategia consiste en aplicar lesiones de radiofrecuencia punto a punto en el *ostium* y/o *antrum* de las mismas por un tiempo y con un poder y temperatura suficientes para abatir los potenciales eléctricos generados en su vecindad^{4,5}. Sin embargo, la eficacia de esta estrategia no es uniforme; está asociada con una tasa elevada de recurrencias con frecuente necesidad de re-intervención y riesgo de complicaciones mayores. El éxito de la técnica actual de radiofrecuencia irrigada depende de varios factores: anatomía de las venas pulmonares, experiencia del operador, magnitud del contacto y estabilidad del catéter, tipo de catéter o técnica

utilizada, tiempo de aplicación de la lesión de radiofrecuencia, temperatura y poder alcanzados entre otros, todos ellos determinantes de una lesión transmural y consecuentemente de la eficacia del aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. Pese a la introducción del mapeo tridimensional, el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares consume un tiempo considerable, requiere diversas maniobras, alta exposición radiológica y gran habilidad física del operador. Las nuevas tecnologías buscan en principio reducir la complejidad, el tiempo total del procedimiento y de exposición radiológica (por ello llamados dispositivos de un solo disparo), mantener la seguridad o reducir las complicaciones y mejorar la eficacia de las lesiones transmurales lo que debe redundar en mejores resultados o eficacia del tratamiento a largo plazo⁶.

Ablación multielectrodo

La ablación por radiofrecuencia irrigada punto a punto es dispendiosa y puede requerir posicionamiento del catéter repetidas veces en un punto de interés interrumpiendo el flujo continuo y eficaz de energía, hecho que puede desencadenar lesiones no transmurales, edema y reconexión eléctrica de la vena. Para lidiar con estas dificultades se consideró la realización de la ablación por radiofrecuencia mediante el uso de un catéter multielectrodo con posibilidad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegovanegascadavid@gmail.com
(D.I. Vanegas).

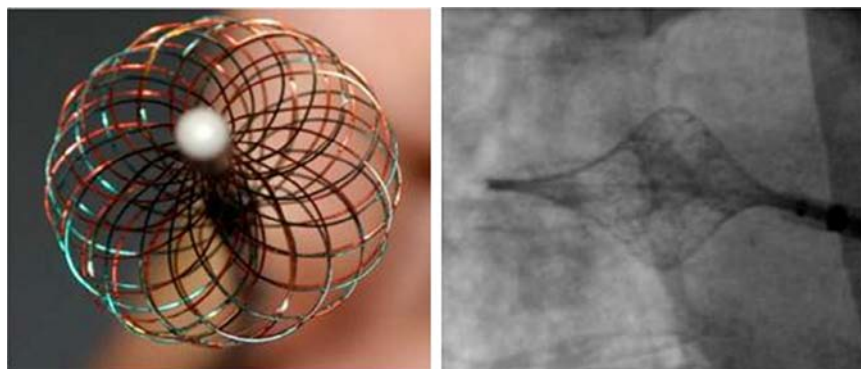


Figura 1 Catéter MESH®, estructura en forma de malla o nido.

de registro de señales eléctricas de los potenciales de las venas pulmonares y simultáneamente, suministro de energía de radiofrecuencia por todos sus polos, lo que en teoría podría traducirse en la facilitación y el acortamiento del procedimiento de asilamiento eléctrico de las venas pulmonares. Uno de los primeros diseños realizados fue el catéter HDMM (High Density Mesh Mapper) conocido como MESH de la firma Bard, con forma de malla flexible y adaptable al contorno de las venas pulmonares (fig. 1). Más recientemente otros diseños han cambiado a una forma de catéter multielectrodo circunferencial como el catéter de ablación de vena pulmonar PVAC (de su sigla en inglés por Pulmonary Vein Ablation Catheter, de Medtronic®, Ablation Frontiers, Carlsbad, CA, USA) (fig. 2) y el catéter de ablación circular nMARQ (Biosense Webster®, Diamond Bar, CA) utilizados principalmente para aquellos pacientes con fibrilación auricular paroxística.

Ablación con catéter MESH

El catéter MESH viene en diámetros de 30 y 35 mm, tiene un sistema de radiofrecuencia dedicado capaz de suministrar energía pulsada desde un generador con poder de hasta 100 watts (Tempulse® radiofrecuencia Controller); el flujo de la energía de radiofrecuencia se basa en el control de la temperatura monitorizada en cuatro sitios diferentes mediante sensores termoacoplados distribuidos en la circunferencia de la malla-catéter que impiden sobrepasar la temperatura preestablecida.

Dos estudios pioneros en su evaluación clínica mostraron la factibilidad de realizar asilamiento eléctrico de las venas pulmonares mediante su utilización; aunque el estudio de Mansour et al⁷ demostró una eficacia aguda de 63%, en solo el 40% de los casos las venas pudieron ser aisladas con el uso exclusivo del MESH, mientras que en los otros se requirió

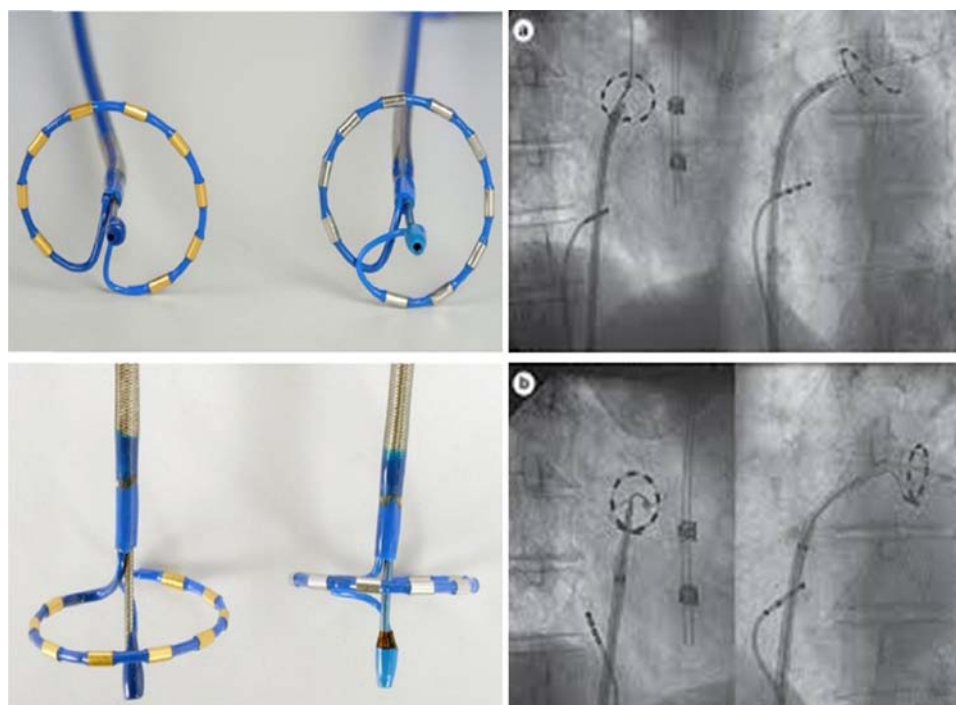


Figura 2 PVAC gold (metal oro) y modelo predecesor (metal plata) comparados en relación con su forma y grado de inclinación. Las imágenes de la derecha muestran su posicionamiento radioscópico.

complemento con la técnica convencional de radiofrecuencia punto a punto; los autores sugirieron modificaciones en el diseño (aumento del tamaño) y la utilización de una guía "over the wire". El estudio europeo de evaluación clínica del mismo catéter⁸, mostró reconexión eléctrica frecuente de las venas tras un seguimiento de seis meses, siendo más efectivo el MESH de 35 mm, pero con resultados finales no tan alentadores como los de la experiencia norteamericana. En general, se requirió del uso de la estrategia convencional de radiofrecuencia punto a punto por dificultad en alcanzar por completo el asilamiento eléctrico de las venas pulmonares. Más recientemente, el MESH fue comparado contra la terapia con criobalón para el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística, confirmandose la gran dificultad en lograr un asilamiento contundente de las venas y diferencias muy significativas a favor del criobalón en el número de venas pulmonares aisladas por paciente y en el número de pacientes con todas las venas pulmonares aisladas o con bloqueo de salida⁹.

Ablación con catéter PVAC

El PVAC es un catéter 9 Fr, en su extremo circular, de 25 mm de diámetro, decapolar, con electrodos de 3 mm de tamaño y 3 mm de separación entre ellos, no irrigado, deflectable y bidireccional, que utiliza una guía 0,032 como sistema "over the wire" para su posicionamiento en la interface *ostium*-antro de la vena pulmonar y es insertado en la aurícula izquierda utilizando un sistema o camisa 10 Fr¹⁰. Puede utilizarse para el mapeo de señales endocavitarias, principalmente potenciales de venas pulmonares, pero estas señales no son visibles al momento de aplicar radiofrecuencia. Mediante un generador específico (GENius® radiofrecuencia generator) puede dar aplicaciones de radiofrecuencia pulsadas, simultáneamente, en modo unipolar y/o bipolar por los 10 polos o electrodos, monitorizando así la temperatura independientemente en cada canal con poder limitado entre 8 y 10 watts¹¹. Las aplicaciones uni- y bipolares simultáneas producen una lesión más amplia y profunda que solo las unipolares; en general la lesión unipolar individual se relaciona con profundidad, mientras que la bipolar con amplitud o longitud mayores. El PVAC no es reconocido por algunos sistemas de mapeo 3-D y la aplicación de radiofrecuencia en las venas pulmonares está estandarizada a un minuto, de modo que no es posible visualizar en forma simultánea los potenciales eléctricos y en consecuencia el momento de su abolición¹². Los primeros estudios de su aplicación clínica mostraron efectividad en el asilamiento eléctrico de las venas pulmonares en un 73%, pero llamaron la atención acerca de la necesidad de utilizar otro catéter circular para demostrar el aislamiento e incrementar la eficacia a 93% y cautela por la elevación crítica de la temperatura esofágica en cerca del 50% de los pacientes¹³. Cuando se comparó la estrategia de PVAC contra ablación por radiofrecuencia "convencional" punto a punto¹⁴ el tiempo total del procedimiento fue significativamente reducido con el uso del primero mientras que las complicaciones y la tasa de recurrencias libre de medicamentos fueron similares. Estos mismos hallazgos han sido corroborados por otros estudios aleatorizados¹⁵ que han comparado PVAC versus radiofrecuencia irrigada punto a

punto sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de éxito a 6 meses, con recurrencias del 23 y 29% respectivamente o, del 28 y el 32% (PVAC vs. radiofrecuencia irrigado), independiente del tipo de fibrilación auricular tratada (paroxística o persistente)¹⁶; igualmente, otras series de casos no aleatorizados con PVAC mostraron resultados sólidos, con recurrencia entre 14 y 17% para ese mismo lapso de tiempo^{17,18}. Pese a la eficacia elevada aguda en el asilamiento eléctrico de las venas pulmonares con este multielectrodo, se ha observado una caída de su efectividad al 54,2% libre de recurrencia tras seguimiento más prolongado de 19 meses¹⁹ y de 49% a 2 años en pacientes sin medicación antiarrítmica²⁰. Se ha informado acerca de resultados aún más bajos tras 12 meses de seguimiento en el estudio aleatorizado AF-COR (Malmberg et al.) que comparó eficacia y seguridad de las estrategias de criobalón versus PVAC en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente (46 vs. 34%). Estos resultados contrastan con lo informado por De Greef et al.²¹ con una eficacia del 65% a 3 años. La utilización del PVAC para la ablación de fibrilación auricular persistente o largamente persistente ha sido probada en forma aleatoria, contra el manejo farmacológico en el estudio TTOP-AF (Tailored Treatment of Persistent Atrial Fibrillation)²²; el porcentaje de pacientes libres de fibrilación auricular a un año de seguimiento fue significativamente mayor en aquellos llevados a ablación con PVAC (55,8% vs. 26,4%); sin embargo, el porcentaje de complicaciones agudas y la tasa global de complicaciones fueron altas con relación a estudios previos y otras tecnologías (12,3% agudas y 16% globales).

Las lesiones de radiofrecuencia producidas por el PVAC estudiadas mediante mapeo de voltaje del *antrum* y del *ostium* de las venas²³, demostraron importante extensión en ambos sentidos; estos hallazgos contrastan con los encontrados después de ablación con criobalón, que focaliza las lesiones más hacia el *antrum* que en la unión *antro-ostium*²⁴. En ese sentido y apoyando tal observación, la magnitud de la destrucción del tejido miocárdico analizada mediante la cuantificación de biomarcadores enzimáticos posteriores al procedimiento de asilamiento eléctrico de las venas pulmonares se reporta más alta con criobalón que con el PVAC, pero no por ello mejor o de mayor beneficio clínico^{25,26}. El PVAC también ha sido recientemente comparado con el catéter nMARQ® por un estudio israelí¹² encontrándose acortamiento significativo y similar en el tiempo total del procedimiento y de fluoroscopia, tasa de éxito aguda y a un año comparable para ambas tecnologías. El número de aplicaciones y el tiempo total de aplicación de energía de radiofrecuencia fue menor con el nMARQ, pero dado su mayor tamaño se recomienda su uso, preferencialmente en venas pulmonares y aurícula izquierda grandes, ha llevado a sugerir un estudio detallado de la anatomía antes de la ablación para seleccionar un sistema específico. La incidencia de complicaciones para ambas tecnologías en ese estudio fue similar a la observada en otros donde se utilizó la técnica convencional de asilamiento eléctrico de las venas pulmonares con catéter irrigado punto a punto. Sin embargo, el catéter nMARQ circular irrigado ha sido recientemente retirado del mercado por la compañía fabricante (Biosense Webster®, junio 2015) al encontrar una disfunción en los sensores de temperatura que producían una subestimación de la misma, lo que al parecer pudo asociarse a una

incidencia mayor de fístula atrio-esofágica. En contraste, a la fecha no ha sido informado el primer caso de fístula atrio-esofágica con el uso del PVAC, aunque se han descrito diversos grados de lesión a esa estructura en el 2% de los pacientes evaluados mediante endoscopia y resonancia nuclear magnética, habiéndose observado resolución de las mismas bajo manejo conservador^{11,27}. De otro lado, pese a que se observado l parálisis del nervio frénico secundaria a la utilización del PVAC en un solo caso²⁸, el riesgo de dicha complicación es uno de los principales, toda vez que su captura o estimulación puede lograrse durante las maniobras de posicionamiento del multi-electrodo. Es sorprendente tal reporte aislado a pesar de las múltiples series de pacientes en diversos grupos, países y tipos de fibrilación auricular tratados. Gaita et al.²⁹ en 2011, informaron una tasa de isquemia cerebral asintomática posterior al uso de PVAC tan alta como de 38,9% versus 8,3% con la técnica de ablación por radiofrecuencia con catéter irrigado punto a punto. Investigaciones ulteriores sobre este tema (2013), llevaron a otros investigadores a realizar modificaciones pre- y transoperatorias, logrando reducir tal incidencia a cifras tan bajas como del 1,7%³⁰. Los factores que al parecer redujeron la incidencia emboligéna fueron: la estrategia de no interrumpir la warfarina y manejar un tiempo activado de coagulación (ACT) mayor de 350 segundos, mantener el cuerpo del PVAC dentro de la camisa o sistema de introducción para evitar la embolia aérea, y deshabilitar el polo distal¹⁰ o proximal del catéter multielectrodo para evitar la creación de un cortocircuito bipolar entre los electrodos 1 y 10 que se ponían en contacto y que elevan la temperatura inesperadamente, siendo fuente potencial de embolia gaseosa y/sólida. Otra potencial complicación con el uso del PVAC es la estenosis pulmonar, la cual es discretamente superior a la observada con el uso de radiofrecuencia irrigada punto a punto (5 vs. 4% respectivamente)³¹. Así mismo, mediante tomografía computarizada se ha observado reducción significativa del área ostial de las venas pulmonares de 236 a 173 mm² tras un año de seguimiento³². Sin embargo, esta reducción fue catalogada como leve y los pacientes cursaron asintomáticos. Los autores sugirieron la utilización de una relación en la entrega de energía bipolar/unipolar 4:1 y evitar las múltiples aplicaciones para reducir el riesgo de estenosis¹¹. Una forma mejorada del PVAC recientemente lanzada a la arena clínica, es el PVAC con electrodos de oro o PVAC GOLD; este metal es mejor conductor que el platino de mod que permite un calentamiento más uniforme, enfriamiento más rápido y por ende un mejor control de la temperatura. Estas propiedades de electroconducción del oro, han arrojado resultados clínicos prometedores en términos de mayor eficacia en el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares al tiempo que se ha demostrado una reducción de la incidencia de eventos embólicos isquémicos cerebrales silenciosos³³. El uso de estrategias combinadas de PVAC y ablación por radiofrecuencia irrigada punto a punto ha demostrado también mejores resultados que la ablación realizada solo con una de estas técnicas indicando que los efectos terapéuticos pueden ser favorablemente complementarios³⁴. Finalmente, la curva de aprendizaje con el manejo de este catéter multielectrodos ha sido catalogada como corta y favorable incluso en centros de bajo volumen de aislamiento eléctrico de las venas pulmonares lo que sugiere un perfil de seguridad y eficacia balanceada³⁵.

Ablación con catéter nMARQ®

El catéter nMARQ de primera generación es de 8,4 Fr, irrigado, decapolar, con polos de 3 mm de largo y separación entre electrodos de 4 mm, en forma circular o de media luna en su extremo terminal, ajustable a diámetros entre 20 y 35 mm, reconocido por el sistema de mapeo electromagnético CARTO3 gracias a tres sensores (proximal, medio y distal) localizados en los polos 1, 5 y 10 del catéter, con capacidad para registrar señales endocavitarias de interés como los potenciales eléctricos de las venas pulmonares y simultáneamente suministrar energía de radiofrecuencia en modo unipolar o bipolar. A diferencia del PVAC las principales virtudes de este catéter son la visualización 3-D de los electrodos en contacto con la interface tisular gracias a la tecnología "tissue-connect", la apreciación de los potenciales eléctricos de las venas durante la radiofrecuencia y la tecnología irrigada¹². En el catéter nMARQ cada polo tiene un control independiente desde el generador de radiofrecuencia (nMARQ RF Generator®). Durante ablación el flujo es de 60 ml/minuto con irrigación a través de 10 puertos por cada electrodo; el flujo de mantenimiento es de 4 ml/min. La ablación en modo unipolar puede ser administrada a través de cada electrodo hasta un poder máximo de 25 watts; en modo bipolar se puede administrar radiofrecuencia entre polos 1-2, 2-3, 3-4, etc., con un poder hasta de 15 watts. Sin embargo, se informo lesión esofágica con el uso en modo unipolar y un poder entre 20-25 watts hasta en 50% de los pacientes, así que se sugirió un poder máximo en unipolar de 15 watts. Siguiendo estas recomendaciones, Burri et al.³⁶ utilizaron el nMARQ en una población de 50 pacientes informando un éxito agudo en el 100% de los casos, pero una tasa de recurrencia alta de 54% tras un seguimiento de 15 ± 4 meses; a pesar del poder reducido se presentaron complicaciones como efusión pericárdica y parálisis del nervio frénico en dos pacientes. Estudios previos realizados por Wakili et al.³⁷ con el uso comparativo del catéter nMARQ versus catéter convencional irrigado, mostraron que con el uso del primero, no pudieron aislarse el 17% de las venas pulmonares, principalmente las inferiores y en 65% de las venas hubo detección de reconexión eléctrica postablación en comparación con el 100% de aislamiento completo de las venas y ausencia de potenciales con el uso del segundo. El tiempo total de fluoroscopia y el tiempo del procedimiento en la aurícula izquierda fue significativamente menor para el catéter convencional irrigado. Solo el tiempo total de radiofrecuencia fue significativamente inferior con el uso del nMARQ. Un porcentaje importante de pacientes en los que se utilizó el nMARQ requirieron el uso complementario de un catéter circular de mapeo para completar el aislamiento. No hubo diferencia significativa en la tasa de recurrencia tras un seguimiento de dos años.

Ablación con balón láser

La técnica del balón láser, también conocida como sistema de ablación endoscópica (EAS Endoscopic Ablation System) o ablación con láser guiada visualmente (VGLA Visually Guided Laser Ablation) se realiza con un catéter que tiene incorporados varios elementos así: a) un balón distensible en su extremo distal, b) un endoscopio miniaturizado 2 Fr, c) una

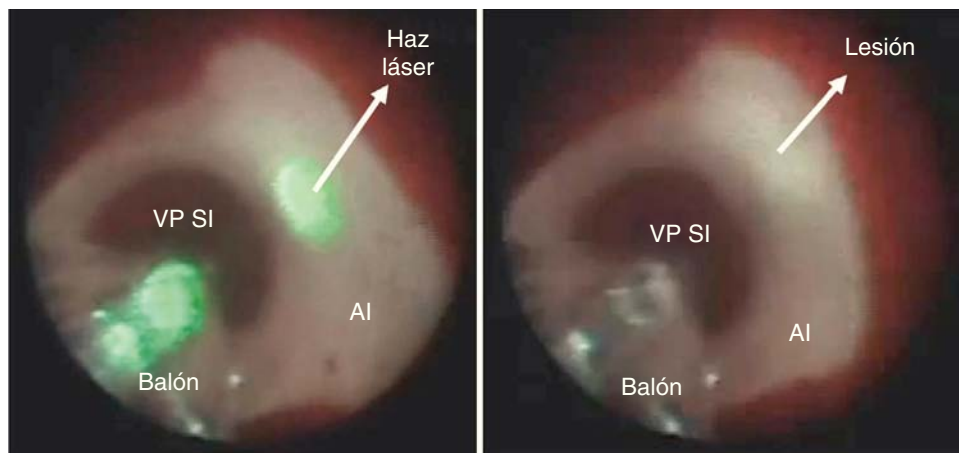


Figura 3 Balón en la vena pulmonar superior izquierda (VPSI), aplicando energía láser y aspecto de las lesiones causadas.

fuelle de luz blanca y, d) otra de energía láser. El balón es de material transparente, distensible, con diámetro graduable en un rango de 9 a 35 mm, característica que permite su adaptación a los diferentes tamaños del *ostium* de las venas pulmonares. El catéter es introducido a la aurícula izquierda mediante una camisa o sistema deflectable 15Fr y se conecta a una consola (CardioFocus®) que dispone de tres puertos separados para el endoscopio, la fuente de luz y de energía láser. La luz blanca que emite el catéter permite el uso del endoscopio para visualizar el endocardio de la aurícula y guiar el catéter hacia el *ostium* de la vena pulmonar seleccionada. Una vez inflado el balón con D₂O (agua pesada), se posiciona firmemente y se ajusta en tamaño en relación con el diámetro de la vena pulmonar; la energía láser es liberada durante 20 o 30 segundos, con una potencia en rango de 5,5 a 12 watts, sobre un segmento de aproximadamente 30 grados del *ostium*, desplazando el rayo de energía de manera secuencial y traslapada hasta abarcar la totalidad del círculo (figs. 3 y 4). En aquellas zonas en las que el contacto del balón láser no es adecuado, pueden administrarse lesiones complementarias de 5,5 Watts por 30 segundos^{38,39}. Típicamente, el mayor poder de energía es aplicado a la porción anterior de las venas pulmonares dada su característica anatómica de mayor grosor del tejido y la menor potencia a los segmentos posteriores más delgados y relacionados con estructuras como el esófago. Metzner et al. y Bordignon et al.⁴⁰⁻⁴² evaluaron por separado la cantidad de energía láser a utilizar con base en la región de interés y determinaron que el uso de al menos 8,5 watts en la pared posterior y hasta 10 watts en la anterior estuvieron relacionados con la mayor eficacia, validándose así la estrategia puramente guiada por endoscopio y reduciendo la necesidad de remapeo y ablación por radiofrecuencia punto a punto. Las consideraciones anatómicas de forma, dirección, tamaño y distancia de los *ostium* de las venas pulmonares reviste importancia adicional en la selección de la técnica con balón láser pues con frecuencia las venas pulmonares derechas no pueden aislarse como un todo dada la imposibilidad de visualizarlas en forma simultánea, en tanto que las izquierdas pueden abordarse mediante una circunferencia amplia o de manera individual. Wissner et al.⁴³ informaron que la mayor eficacia en el asilamiento eléctrico de las

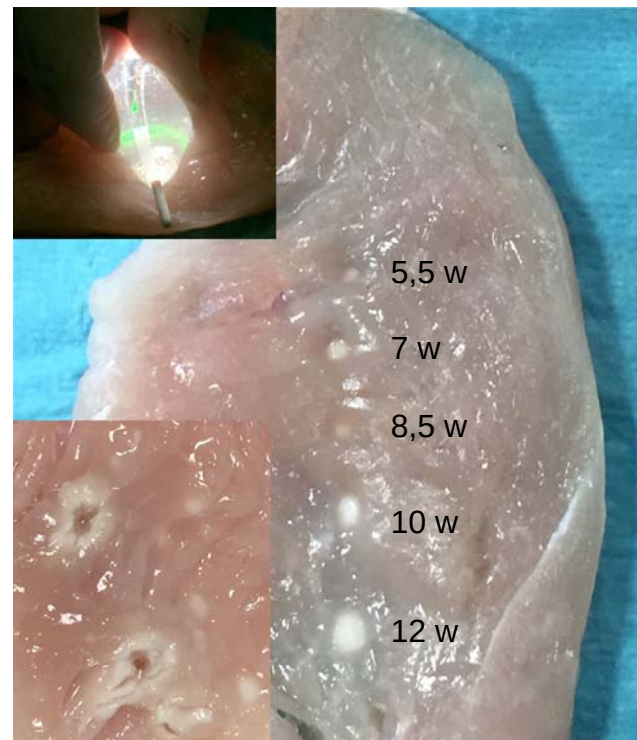


Figura 4 Experimento sobre músculo animal aplicando energía láser con balón (parte superior); tamaño de las lesiones producidas utilizando distintas potencias desde 5,5 a 12 watts (parte media derecha) y comparación con las lesiones causadas mediante energía de radiofrecuencia a 30 watts con un catéter de punta irrigada durante 30 segundos (recuadro inferior izquierdo).

venas pulmonares se logra cuando el abordaje es individual y no englobando las dos venas ipsilaterales, estrategia que estuvo más relacionada con la necesidad de "retocar" la ablación mediante radiofrecuencia punto a punto. Por su parte, Tsyganov et al.³⁹ reportaron que las venas pulmonares superiores izquierdas de gran tamaño y las inferiores con *ostium* de aspecto ovalado, tienen menor porcentaje

de éxito a largo plazo (un año). Dukkipathi et al. publicaron inicialmente en 2013 la experiencia multicéntrica con el uso del balón láser en los primeros 200 pacientes⁴⁴ e informaron una tasa de complicaciones baja, principalmente parálisis del nervio frénico en 2,5% y taponamiento cardíaco en 2%. No hubo informe de fístula atrio-esofágica, estenosis significativa de las venas pulmonares, ictus o accidente cerebro-vascular. Más recientemente (septiembre de 2015)⁴⁵ el mismo autor publicó la experiencia del estudio norteamericano de factibilidad del uso del sistema balón láser con la participación de diez centros en ese país. En contraste con la baja incidencia de complicaciones inicialmente informada, en este último estudio las complicaciones o eventos adversos primarios fueron del orden del 16,3%, siendo la pericarditis el evento más frecuente en 8,1%, seguida de parálisis del nervio frénico en 5,8%, taponamiento cardíaco en 3,5% e incluso muerte (1,2%) sobre un total de 86 pacientes tratados. Los autores concluyen que el perfil de seguridad es razonable y la eficacia para realizar aislamiento eléctrico de las venas pulmonares es similar a la ablación por radiofrecuencia incluso cuando el balón láser manipulan operadores que hacen sus primeros casos. Estos resultados contrastan con la incidencia de complicaciones observada en la curva de aprendizaje de un solo centro europeo con reporte de parálisis del nervio frénico en sólo 2% de 150 pacientes, taponamiento e isquemia cerebral transitoria en 0,6% cada uno y 4% de lesión vascular o hematoma femoral⁴⁶, para un total de 7% de complicaciones. Es posible que la adición del evento adverso primario "pericarditis" explique la alta tasa de complicaciones en los pacientes reportados por Dukkipatti, pues eliminándola del total de complicaciones, la incidencia puede ser similar (8,3%); sin embargo, la parálisis del nervio frénico todavía puede considerarse el doble de la observada en el estudio alemán de Perrota et al.⁴⁶. Las lesiones térmicas causadas por el balón láser en el esófago han sido documentadas en un porcentaje similar al del uso de la ablación por radiofrecuencia irrigada convencional (18 vs. 15%), pero la calidad de tales lesiones difiere en la mayor incidencia de ulceraciones hasta en un 57% de aquellos tratados con láser vs. ninguna úlcera en el grupo de radiofrecuencia⁴⁷. En relación con el potencial embolígeno al sistema nervioso central, se han reportado eventos de isquemia cerebral silenciosa en el 11,4%, cifra estadísticamente similar a la tasa reportada con radiofrecuencia convencional en rango de 7,4% a 18,2%⁴⁸. El éxito agudo para alcanzar la desconexión de las venas pulmonares con la técnica endoscópica ha sido tan superlativa como del 98 al 100% con 86% de dicho aislamiento documentado hasta tres meses después del procedimiento⁴⁹. No obstante, la tasa de éxito reportada a un año, tras una o dos intervenciones y medida en estado libre de medicación antiarrítmica, es del 63 y del 60,2% respectivamente (Metzner-Dukkipathi). Recientemente, el estudio prospectivo aleatorizado "*Heart Light Study Investigators*" comparó los resultados clínicos de la estrategia de balón láser con la ablación por radiofrecuencia irrigada punto a punto y encontró igual eficacia (>95%) para lograr el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, tasa similar de eventos adversos (diferentes a la cardioversión) (5,9 vs. 6,4%), mayor tiempo total y de fluoroscopia con la primera técnica pero similares tasas de recurrencia a un año (40%)⁵⁰.

Conclusiones

A pesar del creciente interés en la simplificación del procedimiento de aislamiento eléctrico de las venas pulmonares con la introducción de nuevas tecnologías como los catéteres multielectrodo y el balón láser, no se ha logrado popularizar su uso y los resultados de los estudios pioneros no fueron mejores y en algunos casos exhibieron un perfil de eficacia más bajo (caso de la tecnología MESH) que la estrategia de ablación con radiofrecuencia convencional punto a punto o con otra técnica emergente como el criobalón. El registro piloto europeo de ablación de fibrilación auricular publicado en diciembre de 2015, anota en una de sus tablas que en promedio 4,4% de los centros utilizaron catéter multielectrodo y un 0,8% técnica de láser balón. En relación con la práctica de la ablación de la fibrilación auricular persistente mediante radiofrecuencia en Europa, se informó que ninguno de los centros médicos que reportaron sus estadísticas, utilizaron las nuevas tecnologías aquí descritas. Los resultados de eficacia y seguridad para la tecnología multielectrodo son similares a los de la ablación por radiofrecuencia irrigada punto a punto, con discreto favor en relación a la reducción del tiempo total del procedimiento, de radiofrecuencia y de fluoroscopia. Sin embargo, algunas complicaciones parecen más frecuentes con el advenimiento de la ablación multipunto, tales como la parálisis del nervio frénico y la estenosis de las venas pulmonares, sin mencionar el incremento de la fístula cardio-esofágica que obligó al retiro del catéter multielectrodo nMARQ de Biosense. La incidencia también elevada de eventos isquémicos cerebrales silenciosos, parece tener una tendencia a corregirse con el ajuste de los protocolos de anticoagulación y con la desactivación de uno de los pares distal o proximal del catéter multielectrodos. De otra parte, el uso del oro en el nuevo diseño del PVAC es prometedor como estrategia que busca la reducción de la embolia cerebral silenciosa o sintomática pero a la fecha no hay estudios con suficiente poder para asegurar tal tendencia. Otro aspecto que se encuentra en la revisión de la literatura, es la necesidad no infrecuente de complementar los procedimientos de ablación multielectrodo con la tradicional ablación irrigada punto a punto, dada la persistencia de conexión eléctrica tras el primer paso de la ablación multipunto. Al parecer este hecho se debe al contacto no uniforme con la superficie endocárdica de los múltiples polos, fenómeno que parece tener relación con la alta variación anatómica de las venas pulmonares. El nuevo PVAC Gold con el diseño de 20 grados de inclinación (tilt) parece darle una mejoría en el contacto uniforme. Las recurrencias de fibrilación auricular tras una primera ablación con multielectrodo son similares a la radiofrecuencia irrigada punto a punto y este aspecto no parece haber alcanzado el ideal teórico de una transmuralidad más duradera. De hecho, es común que la ablación multielectrodo también requiera de un segundo procedimiento para alcanzar una eficacia tan aceptable como la alcanzada con la técnica tradicional. En relación con el balón láser, su eficacia y seguridad parecen similares a otras tecnologías como el criobalón, el PVAC y la radiofrecuencia irrigada convencional. Algunos artículos sugieren una curva de aprendizaje más corta que la requerida para radiofrecuencia irrigada de tan solo 15 casos, pero no más de 50. La visualización

endocárdica es muy interesante y la posibilidad de dirigir el rayo láser a una región bien definida bajo visión directa, da una percepción de mayor seguridad. Las complicaciones, sin embargo no se han reducido con el uso de esta nueva técnica; la incidencia de fístula cardio-esofágica es desconocida (no se ha reportado ningún caso), pero aunque inicialmente se informó como infrecuente, la parálisis del nervio frénico ha superado la incidencia causada por la radiofrecuencia irrigada tradicional. Llamativamente, se informa de una alta incidencia de pericarditis como su principal complicación, condición prácticamente ignorada en otras técnicas, series de casos, estudios multicéntricos o aleatorizados. Es posible que la mayor transmuralidad alcanzada con esta energía esté causando una complicación que será más reportada en el futuro cercano.

Los ideales teóricos de las nuevas tecnologías no han logrado alcanzarse y tan solo representan un paso más hacia su búsqueda insaciable. La complejidad de los procedimientos sigue siendo alta aunque alcanzar su accesibilidad y lograr su dominio promete ser menos complicado; si bien el tiempo total del procedimiento y de exposición radiológica parece estar en la tendencia a su reducción, sigue siendo de importante consideración; la seguridad o la incidencia de complicaciones no se ha reducido significativamente y no es seguro que se puedan incrementar en el futuro y la eficacia de las lesiones transmuralas aunque prometedora no ha logrado redundar en mejores resultados o eficacia del tratamiento a largo plazo.

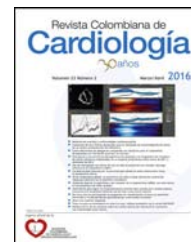
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;1045–52.
- Haïssaguerre M¹, Jaïs P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000;101:1409–17.
- Haïssaguerre M¹, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Eng J Med*. 1998;339:659–66.
- Scheiman M, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103:2120–30.
- Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100:1879–86.
- Buch E, Shivkumar K. Catheter ablation of atrial fibrillation. Advent of Second Generation Technologies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1361–3.
- Mansour M, Forleo G, Pappalardo A, et al. Initial experience with the MESH catheter for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:1510–6.
- De Greef Y, Tavernier R, Duytschaever M, Stockman D. Pulmonary vein isolation with the 30 and 35 mm high density mesh ablator. *Europace*. 2010;12:1428–34.
- Koch L, Haeusler KG, Herm J, et al. Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *Europace*. 2012;14:1441–9.
- Brunelli M, Raffa S, Große A, et al. Influence of the anatomic characteristics of the pulmonary vein ostium, the learning curve, and the use of a steerable sheath on success of pulmonary vein isolation with a novel multielectrode ablation catheter. *Europace*. 2012;14:331–40.
- Mönnig G, Eckardt L. Multielectrode pulmonary vein ablation catheter. Current data on results and risks. *Herzschr Elektrophys*. 2014;25:236–40.
- Laish-Farkash A, Khalameizer V, Fishman E, et al. Safety, efficacy, and clinical applicability of pulmonary vein isolation with circular multi-electrode ablation systems: PVAC vs. nMARQ for atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2016;18:807–14.
- Duytschaever M, Anne W, Apiashvili G, et al. Mapping and isolation of the pulmonary veins using the PVAC catheter. *PACE*. 2010;33:168–78.
- De Greef Y, Buysschaert I, Schwagten B, et al. Duty-cycled multi-electrode radiofrequency vs. conventional irrigated point-by-point radiofrequency ablation for recurrent atrial fibrillation: comparative 3-year data. *Europace*. 2014;16:820–5.
- Bulava A, Hanis J, Sitek D. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:1039–46.
- Bittner A, Mönnig G, Zellerhoff S, et al. Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1383–90.
- Boersma LV, Wijffels MC, Oral H, et al. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm*. 2008;5:1635–42.
- Wieczorek M, Hoeltgen R, Brueck M, et al. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar antrum ablation using a novel multielectrode ablation catheter system: first clinical results. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;27:23–31.
- Buist TJ, Gal P, Ottervanger JP, et al. Association between pulmonary vein orientation and ablation outcome in patients undergoing multi-electrode ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016 May-Jun;10:251–7.
- Mulder AAW, Wijffels MCEF, Wever EFD, Boersma LVA. Freedom from paroxysmal atrial fibrillation after successful pulmonary vein isolation with pulmonary vein ablation catheter-phased radiofrequency energy: 2-year follow-up and predictors of failure. *Europace*. 2012;14:818–25.
- De Greef Y, Buysschaert I, Schwagten B, et al. Duty-cycled multi-electrode radiofrequency vs. conventional irrigated point-by-point radiofrequency ablation for recurrent atrial fibrillation: comparative 3-year data. *Europace*. 2014;16:820–5.
- Hummel J, Michaud G, Hoyt R, et al. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:202–9.
- Raffa S, Große A, Brunelli M, et al. Voltage mapping and pacing to assess the level of pulmonary venous isolation achieved with a novel circular multielectrode ablation catheter. *Europace*. 2010;12:933–40.
- Reddy VY, Neuzil P, d'Ávila A, et al. Ballon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: What is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm*. 2008;5:353–60.
- Malmberg H, Christersson C, Lonnholm S, et al. Comparison of effects on coagulation and inflammatory markers using a duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency pulmonary vein ablation catheter vs. a cryoballoon catheter for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2013;15:798–804.
- Casella M, Dello Russo MA, Russo E, et al. Biomarkers of myocardial injury with different energy sources for atrial fibrillation ablation. *Cardiology J*. 2014;5:516–23.

27. von Bary C, Dornia C, Kirchner G, et al. Esophageal tissue injury following pulmonary vein isolation using the PVAC: assessment by endoscopy and magnetic resonance imaging. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:477–85.
28. Ahsan SY, Flett AS, Lambiasi PD, Segal OR. First report of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the ablation frontiers pulmonary vein ablation catheter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;29:187–90.
29. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:961–8.
30. Verma A, Debruyne P, Nardi S, Deneke T, Degreef Y, et al. Evaluation and reduction of asymptomatic cerebral embolism in ablation of atrial fibrillation, but high prevalence of chronic silent infarction: results of the ERACE trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:835–42.
31. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, et al. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:845–52.
32. Compier MG, Leong DP, Marsan NA, et al. Duty-cycled bipolar/unipolar radiofrequency ablation for symptomatic atrial fibrillation induces significant pulmonary vein narrowing at long-term follow-up. *Europace.* 2013;15:690–6.
33. De Greef Y, Dekker L, Boerma L, et al. Low rate of asymptomatic cerebral embolism and improved procedural efficiency with the novel pulmonary vein ablation catheter GOLD: results of the PRECISION GOLD trial. *Europace.* 2016;18:687–95.
34. Richter B, Gwechenberger M, Kriegisch M, et al. Combined circular multielectrode catheter and point-by-point ablation is superior to point-by-point ablation alone in eliminating atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology.* 2013;168:3721–7.
35. Choo WK, Farwell D, Harris S. Experience of atrial fibrillation ablation in a new cardiac centre using three-dimensional mapping and multielectrode duty-cycled radiofrequency ablation. *Archives of Cardiovascular Disease.* 2011;104:396–402.
36. Burri H, Park CI, Poku N, et al. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a Circular Multipolar Ablation Catheter. Safety and Efficacy Using Low- Power Settings. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:170–4.
37. Wakili R, Siebermair J, Fichtner S, et al. One year clinical outcome after ablation with a novel multipolar irrigated ablation catheter for treatment of atrial fibrillation: potential implications for clinical use. *Europace.* 2016;18:1170–8.
38. Bordignon S, Chun KR, Gunawardene M, et al. Energy titration strategies with the endoscopic ablation system: lessons from the high-dose vs. low-dose laser ablation study. *Europace.* 2013;15:685–9.
39. Tsyganov A, Petru J, Skoda J, et al. Anatomical predictors for successful pulmonary vein isolation using balloon-based technologies in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;44:265–71.
40. Metzner A, Wissner E, Lin T, et al. Ballon devices for atrial fibrillation therapy. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2015;4:58–61.
41. Metzner A, Wissner E, Schoonderwoerd B. The influence of varying energy settings on efficacy and safety of endoscopic pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2012;9:1380–5.
42. Bordignon S, Chun KR, Gunawardene M. Energy titration strategies with the endoscopic ablation system: lessons from the high-dose vs. low-dose laser ablation study. *Europace.* 2013;15:685–9.
43. Wissner E, Metzner A, Reissmann B, et al. Wide circumferential versus individual isolation of pulmonary veins using the endoscopic ablation system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:253–8.
44. Dukkupati SR, Kuck KH, Neuzil P, et al. Pulmonary vein isolation using a visually guided laser balloon catheter: the first 200-patient multicenter clinical experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:467–72.
45. Dukkupati SR, Cuoco F, Kutinsky I, et al. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1350–60.
46. Perrotta L, Bordignon S, Dugo D, et al. How to learn pulmonary vein isolation with a novel ablation device: learning curve effects using the endoscopic ablation system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:1293–8.
47. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A. Esophageal temperature change and esophageal thermal lesions after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system. *Heart Rhythm.* 2011;8:815–20.
48. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:681–8.
49. Dukkupati SR, Neuzil P, Kautzner J. The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: Multicenter results of pulmonary vein remapping studies. *Heart Rhythm.* 2012;9:919–25.
50. Dukkupati SR, Cuoco F, Kutinsky. For the HeartLight Study Investigators. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1350–60.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Navegación remota en la fibrilación auricular**Remote navigation in atrial fibrillation**

Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,b,c}, Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal^{a,b,c,d},
Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,e,f}, Mauricio Duque-Ramírez^{a,b,c,*},
Juan Carlos Díaz-Martínez^{a,b,c} y William Uribe-Arango^{a,b,c,f}

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Clínica CES, CES Cardiología, Medellín, Colombia

^c Electrofisiología Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^d Clínica del Rosario, Medellín, Colombia

^e Clínica Somer, Rionegro, Colombia

^f Centros Especializados de San Vicente Fundación, Medellín y Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 5 de noviembre de 2016

Se presentan los sistemas de navegación remota de uso más “común” en el mundo para uso en ablación fibrilación auricular. Por ser una tecnología que no tiene suficiente expansión y uso clínico, todavía no existen guías que recomienden su uso; solo hay reportes de trabajos no aleatorizados en los centros donde están disponibles.

La ablación con catéter para aislar las venas pulmonares se ha convertido en el tratamiento de elección para la fibrilación auricular paroxística sintomática refractaria al tratamiento farmacológico. El objetivo de la ablación con catéter por radiofrecuencia (RF) es lesionar los sustratos arritmogénicos mediante la entrega de grandes cantidades de energía al tejido cardíaco, impidiendo la conducción eléctrica y eliminando así la arritmia. La ablación con catéter de radiofrecuencia se considera como un tratamiento eficaz y se recomienda como tratamiento de primera o segunda línea de acuerdo con las últimas guías¹.

Recientemente, varias estrategias se han desarrollado para aumentar la eficacia de ablación de la fibrilación auricular².

Estas técnicas se basan principalmente en una variedad de métodos para obtener el aislamiento de las venas pulmonares. Esta estrategia incluye la creación de líneas de bloqueo para inhibir la conducción eléctrica entre la aurícula izquierda y las venas pulmonares. Sin embargo, para el tratamiento de la fibrilación auricular persistente donde el aislamiento de venas pulmonares por sí solo no es suficiente, también se llevan a cabo ablación extensa lineal de la aurícula izquierda o ablación de electrogramas auriculares fraccionados complejos. Ambos enfoques requieren precisión y estabilidad del catéter de ablación.

Justificación de la robótica: la eficacia y la seguridad

La cartografía o mapeo precisos y la ablación de la zona de interés pueden ser complejos. Incluso para los operadores experimentados, los procedimientos pueden ser muy desafiantes y deben superarse múltiples dificultades para lograr un resultado exitoso y sin eventos adversos innecesarios³. Los requisitos cruciales para el éxito de la ablación en fibrilación auricular son: maniobrabilidad del catéter a las regiones de destino, estabilidad del catéter en situaciones

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

anatómicas difíciles y reproducibilidad de la ubicación del catéter⁴.

Los catéteres manuales están limitados en su libertad de movimiento por su curva predefinida. En ciertas situaciones anatómicas, esto hará que algunas maniobras dentro del corazón sean extremadamente difíciles, y en ocasiones, las regiones anatómicas de interés no pueden ser alcanzadas en absoluto.

Teniendo en cuenta la importancia de la fuerza de contacto durante la ablación con catéter, los enfoques manuales tienen algunas limitaciones. Los operadores no siempre son capaces de hacer una estimación adecuada de la fuerza de contacto que se ejerce durante la ablación, lo que provoca diferentes fuerzas que se aplicarán entre las zonas de destino en las venas pulmonares y aurícula izquierda. (excepto con el uso de catéteres que tienen incorporado sensor de presión). Algunos resultados sugieren que las fuerzas más altas se aplican en la posición inferior septal derecha, y donde se aplica la fuerza más baja durante la ablación en la región inferior anterior izquierda y en la posición superior septal derecha⁵. Para el istmo mitral, proporcionar suficiente fuerza de contacto puede ser difícil debido a los movimientos continuos de la válvula. Puesto que la adecuada fuerza de contacto está relacionada con lesiones de ablación eficaces, las fuerzas más bajas darán como resultado un menor número de lesiones transmuralas⁶. Estas líneas de ablación inadecuadas serán sitios predominantes de reconducción o de aparición de nuevas arritmias macroreentrantes⁷.

Además de los problemas de maniobrabilidad, la manipulación de un catéter manual de mayor rigidez puede tener un alto riesgo de complicaciones. Cuando se mueve el catéter, a menudo se ejercen altas fuerzas de contacto y pueden estar en riesgo de perforar la pared auricular. Pese a que el taponamiento es una complicación con una incidencia global del 1-1,5%, es la complicación mayor más frecuente^{8,9}. No obstante, la ablación de fibrilación auricular es el procedimiento electrofisiológico más realizado hoy en día y la tasa de complicaciones sin duda tiene que disminuir.

Hay en la actualidad varios sistemas de navegación o mapeo y ablación robótica disponibles en el mercado, dentro de los cuales cabe destacar:

Guiadas mecánicamente (Robots)

1. Amigo® (Catheter Robotics)
2. Sensei® (Hansen-Medical)

Amigo® (Catheter Robotics) (figs. 1 y 2): este es un dispositivo robótico de control de catéteres a distancia que consta de dos partes: sistema de catéter remoto y controlador remoto. Este sistema tiene una vaina robótica para dirigir los catéteres que se controlan en una estación de trabajo cercana, de manera similar al sistema *Sensei*®. El primer uso de este sistema en humanos data de 2010, en Leicester, Reino Unido, donde se empleó para realizar una ablación de aleteo auricular. De un uso poco extendido, su aplicación en aislamiento de venas pulmonares es muy limitado aun y la experiencia clínica la constituyen reporte de casos¹⁰. Se esperan más estudios para confirmar su seguridad y eficacia.



Figura 1 Disposición del sistema de navegación robótica en la sala de Electrofisiología.



Figura 2 Sistema completo Amigo® (Catheter Robotics).

Sensei® (Hansen-Medical)(figs. 3 y 4): en 2010 recibió aprobación para iniciar ensayos clínicos y la exención como dispositivo de investigación.

El catéter *Artisan*® tiene dos segmentos controlados robóticamente que proporcionan hasta 270 grados de articulación curva, que ayuda en el acceso de sitios de anatomía difícil. Varios centros han reportado tasas de éxito aguda y a largo plazo, que concuerdan con los procedimientos manuales¹¹⁻¹³. Dado que no existen ensayos controlados aleatorios terminados, que comparen la ablación robótica contra la ablación manual, emitir conclusiones sigue siendo difícil. Las técnicas, las tasas de complicaciones y los resultados clínicos de los procedimientos manuales y robóticos,



Figura 3 Control del brazo robótico del sistema *Sensei*® y extremo distal del catéter *Artisan*® Reproducción de Hansen® Medical.



Figura 4 Sistema de mando a distancia con control tridimensional que permite el avance, retroceso, movimientos laterales y torsión del catéter de ablación. Reproducción de Hansen® Medical.

varían ampliamente entre los centros y esto hace que los datos del registro sean una tarea ardua de comparar.

Guiadas magnéticamente

1. Niobe® (Stereotaxis)
2. CGCI® (Magnetecs)

Navegación magnética para la ablación de fibrilación auricular: seguridad, eficacia y eficiencia

El sistema de navegación magnética ((SNM); *Niobe II*, *Esterotaxis Inc.*, MO, EE.UU.) es una tecnología de control del catéter remota, que puede proporcionar ventajas para prevenir complicaciones y mejorar la formación de la lesión. El SNM se compone de dos imanes externos situados en ambos lados del paciente, que generan un campo magnético (0,08 a 0,1 T) dentro del paciente (fig. 5).

Un catéter magnéticamente activado atraumático (*Biosense Webster Inc.*, CA, EE.UU. o *Biotronik*, Berlín, Alemania) incorpora cuatro imanes en el segmento distal que permiten que el catéter sea manipulado a distancia por los campos magnéticos direccionales. El operador puede alterar el vector del campo magnético y la punta del catéter se alinea con el vector, de manera que el operador podrá navegar la punta distal del catéter. El SNM permite el almacenamiento de vectores magnéticos para el acceso repetido mientras el catéter magnético navega automáticamente. El avance y la retracción del catéter se controlan



Figura 5 Sistema Niobe® II. Observe los grandes imanes al lado de la camilla. Reproducido con permiso de Stereotaxis® Inc.

por separado mediante un accionamiento motor palanca de mando controlado (*Cardiodrive*, *Stereotaxis Inc.*). Las imágenes de los sistemas de cartografía 3D, fluoroscopia en tiempo real y tomografías computarizadas se pueden integrar completamente, lo cual facilita los procedimientos de cartografía y ablación totalmente controlados de manera remota.

Una de las características más importantes del SNM es la disminución del uso de fluoroscopia para el paciente y el operador^{14,15}. El catéter de ablación magnético se puede manipular de forma segura sin riesgo de causar perforaciones. Para localizar el catéter puede usarse un sistema de cartografía 3D integrado (*CARTO RMT*, *Biosense Webster Inc.*). La manipulación del catéter no necesita fluoroscopia continua y se emplea generalmente sólo para confirmar la localización de la punta antes de la aplicación. A pesar de los tiempos más largos de ablación utilizando SNM, el tiempo de fluoroscopia es considerablemente más corto en comparación con la ablación manual; se describen diferencias de hasta 29 min de fluoroscopia. Por otra parte, el tiempo de fluoroscopia para la ablación de fibrilación auricular guiada magnéticamente, disminuye una vez se ejecutan más procedimientos SNM¹⁶.

La ablación con catéter como tratamiento para la fibrilación auricular se asocia con riesgo de complicaciones¹⁷. Sin embargo, la seguridad de este procedimiento ha aumentado considerablemente por la introducción de SNM. Hasta la fecha se ha evaluado este problema y SNM parece mejorar la seguridad de los procedimientos de ablación de fibrilación auricular¹⁸. No obstante, debe tenerse en cuenta que estos estudios incluyeron un número limitado de pacientes y son de naturaleza retrospectiva. Con el fin de entender realmente el efecto sobre la seguridad usando SNM, se deben ejecutar más ensayos aleatorios. Los primeros informes sobre SNM en fibrilación auricular utilizando catéteres de ablación no irrigados, describieron la formación de carbón en la punta del catéter después de ablación en la aurícula izquierda; adicionalmente, algunos pacientes presentaron formación de trombos y eventos embólicos¹⁹.

La introducción de la primera generación de catéteres irrigados (*SNM Navistar RMT Thermocool*, *Biosense Webster Inc.*) mejoró el rendimiento del catéter, aunque se reportaron algunos casos de carbonización. Una vez que los catéteres irrigados magnéticos de segunda generación estuvieron disponibles, este problema se resolvió, y no hubo carbonización de la punta ni eventos embólicos relacionados²⁰.

En informes de evaluación de SNM en la ablación de fibrilación auricular, se describe la presencia de taponamiento cardíaco como complicación del procedimiento. Sin embargo, estos traumas eran subagudos y probablemente relacionados con ablaciones prolongadas y no con la perforación aguda con la punta del catéter guiado por SNM. Recientemente, algunos datos sugieren que SNM está relacionado con cambios en la temperatura del esófago y lesiones esofágicas agudas. Todas estas lesiones esofágicas demostraron remisión completa dentro de los 14 días y fueron comparables para SNM y los enfoques convencionales de ablación²¹. Este mismo grupo evaluó el sistema robótico *Sensei®* (*Hansen Medical*, CA, EE.UU.) y observó una incidencia significativamente mayor de lesiones térmicas esofágicas en comparación con los procedimientos convencionales. En

general, no se han reportado complicaciones importantes relacionadas directamente con SNM. Se ha informado hematomas en el lugar de acceso como complicación de SNM, aunque esto es comparable con procedimientos manuales.

Varios grupos que valoraron el uso de SNM en ablación de fibrilación auricular informaron capacidades ventajosas respecto al contacto del tejido, la estabilidad posicional, la maniobrabilidad y la seguridad del catéter dentro del procedimiento²². El catéter de ablación puede ser fácil de navegar dentro de la aurícula y no está restringido por cualquier curva predefinida. Debido a la porción distal flexible de la sonda que se alinea con el vector magnético, no hay restricciones para su navegación y es posible llegar a las áreas anatómicas complejas con relativa facilidad. Estas capacidades mejoradas de navegación pueden dar lugar a mejores lesiones circunferenciales de las venas pulmonares y lesiones lineales en la aurícula izquierda.

Después de la introducción de los catéteres de ablación irrigados para SNM, varios estudios evaluaron la eficacia del SNM en la fibrilación auricular paroxística. Luego de resumir los datos disponibles, los autores concluyeron que las buenas tasas de éxito agudas se lograron usando SNM, y que éstas se mantuvieron en el tiempo. Toda vez que se completaron los procedimientos, el aislamiento de venas pulmonares se alcanzó en el 96% de los pacientes. Durante un período de seguimiento medio de 11,6 meses, el 76,3% de los pacientes se mantuvieron libres de recurrencia. Como los estudios anteriores lo demostraron, estos resultados con el uso SNM, son comparables con la técnica convencional²³. Los estudios previos eran no aleatorizados y por tanto se precisan ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos para comparar la eficacia entre SNM y ablación manual de fibrilación auricular.

El SNM permite una mejor alineación perpendicular de la punta del catéter, lo que mejora la entrega de energía. Debido a un vector magnético constante, se obtiene una estabilidad óptima y la ubicación del catéter de ablación no cambia durante una aplicación. En localizaciones anatómicas complejas, tales como la válvula mitral y el miocardio trabeculado, este contacto de pared y estabilidad mejorados conducirán a un mejor suministro de energía²⁴.

Para SNM se ha descrito una mayor duración total de la aplicación de corriente de radiofrecuencia²⁵. Para que las lesiones de ablación sean igualmente eficaces, tiene que ser entregada más corriente de radiofrecuencia en comparación con el enfoque convencional. En estudios previos, se sugirió que el SNM no era suficientemente eficaz en la fabricación de líneas de ablación²⁶, afirmación que se basó en el uso de un catéter de ablación SNM no irrigado de 4 u 8 mm. Sin embargo, estos resultados durante el uso de un catéter irrigado para SNM y con tiempos de aplicación más largos de radiofrecuencia sugieren que SNM requiere un tiempo de aplicación total mayor que los procedimientos manuales y por lo tanto menos eficaces en la creación de lesiones lineales, pese a lo cual el resultado a largo plazo es equivalente.

El catéter del SNM se mantiene estable a pesar de la anatomía atrial compleja o de los movimientos cardiorrespiratorios. En contraste con los catéteres manuales, que se pueden anclar en el tejido mediante la aplicación de par de torsión al catéter, el catéter SNM tiene una fuerza de contacto inferior pero constante que se traduce en menos

deformación del tejido causado por la fuerza magnética aplicada. La fuerza de contacto aplicada por el sistema de *Stereotaxis* SNM en la superficie endocárdica es aproximadamente de 10 a 15 g. La estabilidad magnética del catéter proporciona un contacto de pared constante de la punta con una menor variación en las fuerzas de contacto, mientras que las técnicas convencionales muestran fuerzas de contacto intermitentes o variables. La formación de la lesión es una función de la fuerza de contacto y la energía aplicada. Sin embargo, se ha demostrado que la mayor estabilidad combinada con la fuerza de contacto inferior puede producir lesiones eficaces²⁷. Esta disminución de la variación de la fuerza de contacto creará más trasmurales y lesiones de mayor volumen a fuerzas comparables. Con el fin de crear lesiones similares utilizando catéteres manuales convencionales, se requieren fuerzas mayores. Esto significa que para una fuerza dada, el SNM tiene mejor suministro de energía en comparación con los catéteres manuales. Sin embargo, a pesar de estas observaciones, la ablación de fibrilación auricular guiada por SNM está relacionada con un total de tiempos de aplicación más largos. Lo más probable es que existan regiones difíciles donde el SNM no pueda proporcionar la suficiente fuerza de contacto, y por ende haya una entrega de energía más baja. Estas regiones son exactamente las mismas que son las más difíciles de alcanzar utilizando catéteres de ablación manuales. La diferencia significativa es que hasta ahora con SNM, los autores no han tenido opciones para ajustar y mejorar la fuerza de contacto y aumentar el tamaño de la lesión. En estos casos, hay tres opciones: usar tiempos de aplicación más largos, ya que los autores saben que la lesión de radiofrecuencia no deja de crecer después de 30 segundos²⁸, mayor potencia de salida o cambiar a un catéter de ablación controlado manualmente.

Aunque el uso de SNM es muy intuitivo con una curva de aprendizaje rápida, está relacionado con tiempos de procedimiento más largos de ablación de fibrilación auricular. En un principio, se pensaba que esto se explicaba por la curva de aprendizaje de la nueva tecnología. Sin embargo, incluso los datos recientes sugieren que los tiempos de procedimiento son 35 - 60 minutos más largos con SNM. Además, se describe que los tiempos de ablación, definidos como el tiempo desde el primero hasta el último punto de ablación, son mayores con el SNM, hecho que podría explicarse por una velocidad de navegación más lenta en la aurícula izquierda y otras cámaras usando un SNM en comparación con navegantes manuales experimentados. Los movimientos independientes de los cambios en el vector magnético, los movimientos de los dos imanes y posteriormente el movimiento del catéter, incrementarán el tiempo dedicado a la navegación del catéter y por tanto el tiempo del procedimiento de ablación.

Al evaluar esta tecnología, los autores se han dado cuenta de algunas limitaciones relacionadas con el sistema, en comparación con la ablación con catéter convencional. En primer lugar, el uso del sistema magnético puede crear un flujo de trabajo menos eficiente. Cuando un catéter de mapeo circular se utiliza en las venas pulmonares, el operador de este sistema tiene que salir de la sala de control y entrar a la sala de procedimiento con el fin de manipular manualmente este catéter de mapeo. Dado que la manipulación del catéter se hace varias veces, podría consumir más

tiempo que durante un procedimiento de ablación manual. Además, la manipulación del catéter de ablación magnético podría ser más lenta en comparación con los catéteres controlados manualmente, lo que conlleva tiempos de procedimiento más largos. El cambio en la alineación de la punta del catéter proporcionando el vector deseable por los imanes, lleva algún tiempo también, y los movimientos hacia adelante y atrás se hacen por separado a través de un dispositivo separado. Además, con el fin de hacer uso del SNM, se requiere *hardware* costoso y catéteres de ablación diseñados especialmente para los procedimientos.

Desarrollos nuevos: un paso más hacia soluciones plenamente remotas

Recientemente, se han llevado a cabo nuevos adelantos para hacer que el procedimiento de ablación sea totalmente controlado a distancia. Los resultados óptimos de la ablación de fibrilación auricular con el SNM requieren manipulaciones manuales del catéter de cartografía o mapeo circular. Aunque algunos grupos realizan la ablación de fibrilación auricular sin el uso de un catéter de mapeo circular. Hasta hace poco, no era posible navegar el catéter de cartografía circular desde la estación de trabajo remota del SNM y sólo podía hacerse manualmente.

Ahora, se ha introducido el sistema Vdrive® (*Stereotaxis Inc.*) para permitir la manipulación remota de catéteres de diagnóstico especializados. El operador en la estación de trabajo remota utiliza un mando a distancia para manipular los movimientos del catéter, el cual puede hacerse avanzar, retraerse, girar y/o desviarse. El tamaño del lazo del catéter de mapeo circular puede ser modificado también. El Vdrive® puede usarse para la navegación entre las venas pulmonares, la cartografía de las cámaras y la identificación de brechas con el aislamiento segmentario.

La experiencia inicial de éste (Vdrive®) en 94 pacientes, demostró que su uso es factible y seguro para la ablación de arritmias auriculares. En la primera serie clínica publicada para evaluar Vdrive®, el 100% de los pacientes alcanzaron el punto final clínico de aislamiento pulmonar completo. En sólo el 3,2% de los casos se requirió cambio a tecnología manual (en todos para la vena pulmonar inferior derecha). Ya que este fue el primer modelo de Vdrive®, se necesitan más avances para mejorar aún más la manipulación del catéter. El Vdrive® es una herramienta muy prometedora para hacer ablación de fibrilación auricular totalmente a distancia y parece ser útil para reducir los tiempos de procedimiento. Sin embargo, se necesita más investigación para evaluar el verdadero valor de este sistema.

Comentarios de expertos y visión a cinco años

Para entender por completo los últimos desarrollos y definir el curso, los autores llevan a cabo estudios sobre nuevas mejoras y buscan entender los principios básicos de robots y robótica. La introducción de robots en la ablación con catéter tendría sentido sólo si estas máquinas abordan los retos más importantes en la Electrofisiología cardíaca clínica. Estos desafíos incluyen: flujo de trabajo ineficiente; enormes diferencias entre operadores; problemas de seguridad y eficacia subóptima. Además, puesto que el robot se

define como un agente artificial que puede hacer las tareas por su cuenta, se propone como necesario un paso más allá del nivel de los manipuladores en la introducción de robots para su verdadero uso.

Se plantea entonces una pregunta muy lógica: ¿Cuáles son los principales obstáculos para el desarrollo de verdaderos robots cardíacos? Obviamente, los retos antes mencionados no se han definido claramente desde el principio. Todo el sistema se ha utilizado a menudo más como un juguete en lugar de una herramienta real, a pesar del hecho de que el aspecto de la seguridad (en especial la dramática reducción de la exposición de fluoroscopia y el nivel de perforación cardíaca casi cero) lo hacen muy atractivo desde un principio.

Además, parece que después del entusiasmo inicial, se ha desarrollado cierto nivel de preocupación, debido, quizá, a la idea de que el proyecto de desarrollar aún más la tecnología robótica no está bien planeado. Los objetivos en la investigación van por diferentes caminos. Un ejemplo es la introducción primero de algunas funciones automáticas tales como la cartografía o el mapeo automatizados en la aurícula izquierda, mucho antes del logro de soluciones totalmente a distancia. Hay autores que piensan que el siguiente paso sin duda debería ser el desarrollo de flujo de trabajo totalmente a distancia antes de la introducción de una serie de características automatizadas, pero no hay acuerdo en las diferentes casas comerciales de desarrollo de estos productos.

En este contexto, una mejora significativa es el uso de varias herramientas (que estarán disponibles en el mercado muy pronto), entre las que cabe resaltar la utilización de un brazo robótico adicional para la manipulación remota de catéteres de diagnóstico y vainas introductoras, así como un avance significativo en la velocidad del tiempo de respuesta de los sistemas magnéticos.

Otra novedad que debe tener lugar pronto es el mejor control de suministro de energía de radiofrecuencia. En una situación ideal, en la próxima generación de catéteres magnéticos debe incluirse un sensor de fuerza de contacto, así como visualización de las lesiones de radiofrecuencia.

A pesar de todo el trabajo realizado hasta ahora, el efecto de los procedimientos de ablación SNM con catéter irrigado abierto en la reducción de las tasas de fibrilación auricular y en el logro de aislamiento de venas pulmonares, no está demostrado estadísticamente.



Figura 6 Sistema CGCI-Maxwell® (Catheter Guidance Control and Imaging). Cortesía Hospital Universitario La Paz. Madrid España. Dr. JL Merino.

Tabla 1 Visión de conjunto de las características de los cuatro mayores sistemas de navegación remota

	Amigo® (Catheter Robotics)	Sensei® (Hansen Medical)	Niobe® (Stereotaxis)	CGCI-Maxwell® (Magnetecs)
Principio de acción	Sistema de manipulación robótico de catéteres	Vaina robótica	Magnetos permanentes	Electromagnetos
Condiciones en la sala de procedimientos	Portátil No requerimientos especiales	Portátil No requerimientos especiales	Instalación fija Refuerzo de la estructura del piso Blindaje magnético de la sala	Instalación fija Refuerzo de la estructura del piso No requiere blindaje magnético de la sala
Disponibilidad actual	No aún (solo investigación)	Si	Si	No aún (solo investigación)
Aplicaciones	Potencialmente todas las cámaras cardíacas para mapeo y ablación Potencial para mapeo y ablación endocárdica y epicárdica	Taquicardia supraventricular, ablación de fibrilación auricular Limitado a mapeo y ablación atrial Sólo endocárdico	Estudios publicados en taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular Todas las cámaras cardíacas para mapeo y ablación Mapeo y ablación endocárdica y epicárdica Aproximación retrógrada para aislamiento de venas pulmonares Implante de electrodos de terapia de resincronización cardíaca en el seno coronario Intervenciones coronarias	Potencial para mapeo y ablación de todas las cámaras cardíacas Potencial para mapeo y ablación endocárdica y epicárdica Potencial para implante de electrodos de terapia de resincronización cardíaca en el seno coronario e intervenciones coronarias
Ventajas	Uso con cualquier sistema de mapeo tridimensional	Estabilidad del catéter Uso con cualquier sistema de mapeo tridimensional	Bajo riesgo de perforación Mapeo semiautomático Numerosos estudios clínicos publicados	Verdadero sistema de asa cerrada servo asistido Integración plena con los sistemas 3D Movimiento de catéteres cerca al tiempo real Estabilidad del catéter Bajo riesgo de perforación Mapeo automático y semiautomático
Limitaciones	Restringido a catéteres Biosense Webster y Boston Scientific	Diámetro externo de la vaina y longitud (no acceso a ventrículos ni a SC) No restricción de catéteres	No en pacientes con dispositivos implantados No movimiento de catéter en tiempo real Restringido a catéteres magnéticos	No en pacientes con dispositivos implantados Restringido a catéteres magnéticos
Direcciones futuras	Evaluación clínica Expansión hacia otras marcas de catéteres	Vainas más pequeñas Expandir su uso a todas las cámaras cardíacas	Automapeo Tecnología de catéteres	Evaluación clínica Tecnología de catéteres

Además del sistema antes mencionado, en el mercado hay otro sistema de navegación magnética, con los mismos principios de operación, pero con una cantidad mucho mayor de imanes, lo que teóricamente se traduce en un mayor control aun del catéter dentro de la cámara cardiaca objeto de ablación²⁹ (fig. 6).

En la [tabla 1](#) se presenta una visión general de comparación entre los cuatro sistemas expuestos en el artículo.

Conclusión

El beneficio neto y la eficacia de la ablación guiada con sistema SNM con un catéter irrigado abierto en comparación con la navegación manual, no es fácil de predecir y no puede distinguirse claramente debido al sesgo. Los resultados están limitados por los ensayos existentes, que son pequeños y no aleatorizados, y la heterogeneidad impide conclusiones firmes. Los sistemas SNM no han mostrado ser superiores a la navegación con control manual, en el control de recurrencias de fibrilación auricular después de un período de seguimiento de 6-12 meses, pero parecen estar asociados con menos complicaciones y disminución de la exposición a la radiación³⁰.

Sin embargo, con el fin de obtener evidencia más fuerte, es necesario diseñar un estudio aleatorizado en el que se evalúen los dos procedimientos por medio del seguimiento de un protocolo predefinido.

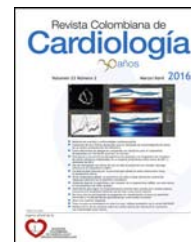
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- January C, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246–80.
- Di Biase L, Fahmy TS, Patel D, et al. Remote magnetic navigation: human experience in pulmonary vein ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:868–74.
- Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:1599–604.
- Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1390–400.
- Kuck KH, Reddy VY, Schmidt B, et al. A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study. *Heart Rhythm*. 2012;9:18–23.
- Okumura Y, Johnson SB, Bunch TJ, et al. A systematical analysis of in vivo contact forces on virtual catheter tip/tissue surface contact during cardiac mapping and intervention. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:632–40.
- Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation*. 2004;110:3036–42.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, 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.
- Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1014–9.
- Wutzler A, Wolter T, Haverkamp W. Robotic ablation of atrial fibrillation. *J Vis Exp*. 2015:52560, <http://dx.doi.org/10.3791/52560>
- Hlivak P, Mlcochova H, Peichl P, et al. Robotic navigation in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: midterm efficacy and predictors of postablation arrhythmia recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;22:534–40.
- Willems S, Steve D, Servatius H, et al. Persistence of pulmonary vein isolation after robotic remote-navigated ablation for atrial fibrillation and its relation to clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1–6.
- Duncan E, Liew R, Goromoni F, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation of af comparing manual and robotic navigation. *Heart Rhythm*. 2010;7:339.
- Bauernfeind T, Akka F, Schwagten B, et al. The magnetic navigation system allows safety and high efficacy for ablation of arrhythmias. *Europace*. 2011;13:1015–21.
- Kim AM, Turakhia M, Lu J, et al. Impact of remote magnetic catheter navigation on ablation fluoroscopy and procedure time. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:1399–404.
- Lüthje L, Vollmann D, Seegers J, et al. Remote magnetic versus manual catheter navigation for circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:1003–11.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1798–803.
- Choi MS, Oh YS, Jang SW, et al. Comparison of magnetic navigation system and conventional method in catheter ablation of atrial fibrillation: is magnetic navigation system is more effective and safer than conventional method? *Korean Circ J*. 2011;41:248–52.
- Chun KR, Wissner E, Koektuerk B, et al. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation using a new irrigated-tip catheter in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:458–64.
- Miyazaki S, Shah AJ, Xhaët O, et al. Remote magnetic navigation with irrigated tip catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:585–9.
- Konstantinidou M, Wissner E, Chun JK, et al. Luminal esophageal temperature rise and esophageal lesion formation following remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1875–80.
- Pappone C, Vicedomini G, Frigoli E, et al. Irrigated-tip magnetic catheter ablation of AF: a long-term prospective study in 130 patients. *Heart Rhythm*. 2011;8:8–15.
- Sorgente A, Chierchia GB, Capulzini L, et al. Atrial fibrillation ablation: a single center comparison between remote magnetic navigation, cryoballoon and conventional manual pulmonary vein isolation. *Indian Pacing Electrophysiol. J*. 2010;10:486–95.
- Thornton AS, De Castro CA, van Deel E, et al. An in vivo comparison of radiofrequency cardiac lesions formed by standard and magnetically steered 4mm tip catheters. *Neth Heart J*. 2010;18:66–71.
- Solheim E, Off MK, Hoff PI, et al. Remote magnetic versus manual catheters: evaluation of ablation effect in atrial fibrillation by myocardial marker levels. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;32:37–43.

26. Vollmann D, Lüthje L, Seegers J, et al. Remote magnetic catheter navigation for cavotricuspid isthmus ablation in patients with common-type atrial flutter. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:603–10.
27. Burkhardt JD, Natale A. New technologies in atrial fibrillation ablation. *Circulation*. 2009;120:1533–41.
28. Eick OJ. Factors influencing lesion formation during radio-frequency catheter ablation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2003;3:117–28.
29. Nguyen B, Merino JL, Gang E. Remote navigation for ablation procedures - A New step forwarding the treatment of cardiac arrhythmias. *Eur Cardiol*. 2010; 50-56:08-26-.
30. Proietti R, Pecoraro V, Di Biase L, et al. Remote magnetic with open-irrigated catheter vs. manual navigation for ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2013;15:1241–8.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Utilidad de los catéteres con sensor de fuerza de contacto en la ablación de la fibrilación auricular**Usefulness of contact force sensing catheters in atrial fibrillation ablation**Antonio Carlos Miranda-Hoyos^{a,b,c,*} y Martín de la Ossa-Aguirre^{a,b,c}^a Servicio de Electrofisiología Arritmias y Marcapasos, Clínica San Rafael, Pereira, Colombia^b Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira, Colombia^c Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016

Introducción

La ablación con catéter de radiofrecuencia es hoy en día el estándar de oro en el tratamiento curativo de la mayoría de arritmias, tanto supraventriculares como ventriculares. Con el advenimiento de los sistemas de mapeo tridimensional no fluoroscópico (NavX St. Jude Minneapolis, CARTO Biosense Webster, Rhythmia Boston Scientific) se ha logrado ampliar el rango de utilidad de la misma, mejorando el porcentaje de éxito en procedimientos complejos como la ablación de taquicardia ventricular y la ablación circunferencial de venas pulmonares.

Sin embargo, la transmuralidad de las lesiones, principalmente en la ablación de la fibrilación atrial, siempre ha sido un punto limitante al momento de obtener la menor tasa de recurrencias a corto y largo plazo en los seguimientos clínicos de los pacientes.

Con el objetivo de lograr lesiones transmurales y mejorar el perfil de seguridad se ha desarrollado la tecnología de catéteres de fuerza de contacto para definir la cantidad óptima de fuerza necesaria para lograr líneas de ablación transmurales y mejorar los resultados clínicos.

Entre los factores que limitan la entrega de energía por radiofrecuencia se encuentran el movimiento constante del corazón, el movimiento respiratorio, el deslizamiento del catéter y la disipación de la energía por el flujo sanguíneo constante. Estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* han demostrado en forma consecuente que la presión de contacto del electrodo en el tejido es el mayor determinante del diámetro y la profundidad de la lesión¹.

Esta revisión se propone resaltar las implicaciones del uso de catéteres de ablación de fuerza de contacto en los resultados de la ablación de la fibrilación atrial.

Tecnología del catéter de fuerza de contacto

En comercio se dispone de dos tipos de plataformas tecnológicas de sensores de fuerza de contacto. El primero utiliza un pequeño resorte con sensores para medir microdeformaciones que conectan la punta del catéter con su eje (Thermocool Smartouch CF, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California, USA)².

El catéter Thermocool Smartouch tiene un pequeño resorte, localizado proximalmente en la punta del electrodo de ablación. El sensor distal es un emisor de señal magnética que está anclado a la punta del electrodo, y proximal a los resortes hay tres sensores magnéticos que miden las microdeflexiones de la punta del catéter. La microdeflexión se calcula determinando la magnitud y el ángulo de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fluttermiranda@yahoo.com
(A.C. Miranda-Hoyos).

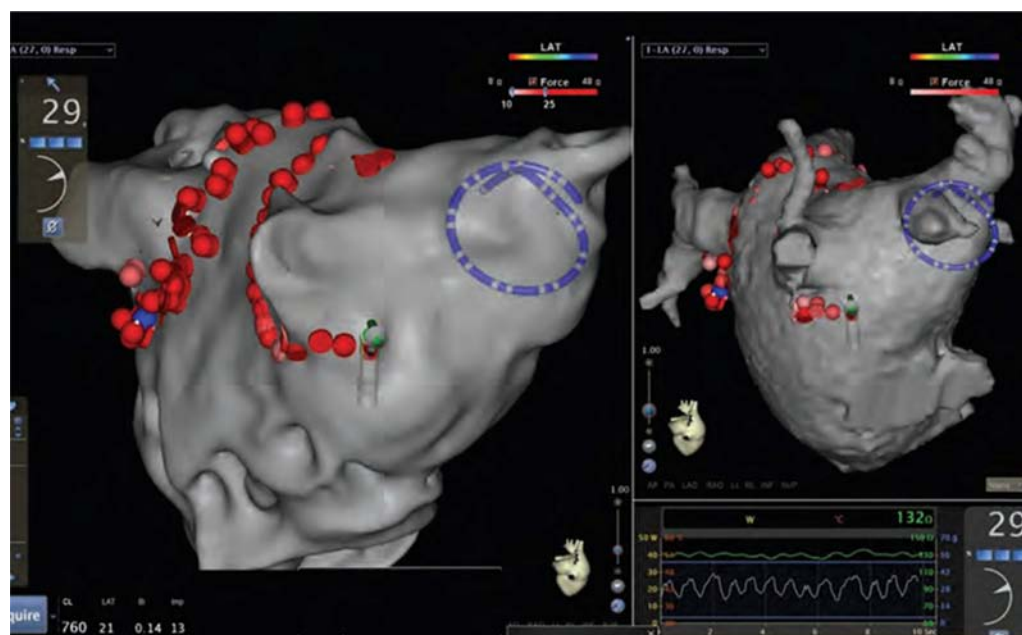


Figura 1 Imágenes de datos del catéter de fuerza de contacto Thermocool Smartouch durante aislamiento eléctrico de venas pulmonares. Panel izquierdo: mapa anatómico de la aurícula izquierda (vista posterior). El catéter de ablación de fuerza de contacto es visto durante la ablación punto por punto debajo de la vena pulmonar inferior derecha (VPID) con la correspondiente fuerza de contacto promedio de 29 g (panel izquierdo). Automáticamente, cada punto de ablación es codificado en color por el sistema en un rango desde rosado (<10 g) hasta rojo (> 25 g), lo que muestra al operador datos en tiempo real de la fuerza de contacto entregada. El panel superior derecho muestra una tomografía computarizada de la aurícula izquierda en la misma orientación. El panel inferior derecho muestra trazos en tiempo real de la fuerza de contacto durante la administración de 10 s de lesiones de radiofrecuencia. La impedancia durante la entrega de lesiones se muestra en el trazo verde (Modificada de: Hoffmayer K, Gerstenfeld E. *Contact force-sensing catheters*. *Curr Opin Cardiol* 2015, 30:74–80).

fuerza de contacto cada 25,6 ms. La fuerza de contacto se presenta de ambas formas, continuamente y como un valor promedio cada segundo sobre un sistema de mapeo electroanatómico (CARTO, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California, USA) (fig. 1).

El catéter de fuerza de contacto TactiCath utiliza un sensor de fuerza que es incorporado en la parte distal del catéter de ablación entre el segundo y el tercer electrodo. El sensor de este último consiste en un cuerpo deformable y tres fibras ópticas para cuantificar las deformaciones que se correlacionan con la fuerza aplicada a la punta del catéter. Por tanto, la aplicación de fuerza de contacto a la punta del catéter produce microdeformación de su cuerpo, ya sea estirándolo o comprimiéndolo, lo que provoca el cambio en la longitud de onda de la luz reflejada, que a su vez es proporcional a la fuerza de contacto aplicada a la punta. El sensor de fuerza de contacto tiene una sensibilidad aproximada de 1 g. Las fuerzas individuales y la fuerza resultante se calculan cada 100 ms y se presentan de manera continua³ (fig. 2).

Importancia de la fuerza de contacto

Datos experimentales han demostrado que la presión de contacto en el tejido es el mayor determinante del tamaño de la lesión independiente de la irrigación de la punta del catéter^{4,5}.

En el pasado se utilizaron algunos marcadores indirectos de contacto como la impedancia basal y su caída durante la ablación, la temperatura de la punta del catéter (para ablación no irrigada) y la atenuación de los electrogramas durante la ablación. La impedancia inicial podría esperar en correlacionarse con la fuerza de contacto de la punta del catéter; una fuerza de contacto alta podría incrementar la impedancia inicial al aumentar la interface tejido-electrodo, por acrecentar el área de interface electrodo tejido y reducir la de interface electrodo sangre.

El calentamiento del tejido durante radiofrecuencia podría traducirse en una caída de la impedancia tisular mientras que el cambio de impedancia refleja el tamaño de la lesión e indirectamente la fuerza de contacto⁶. Yokoyama et al.² fueron los primeros en describir la relación existente entre fuerza de contacto electrodo tejido y tamaño de la lesión. A un poder y tiempo de aplicación constante, el incremento de la fuerza de contacto (2-40 g) aumenta significativamente la temperatura del tejido (a profundidad de 3-7 mm), así como la profundidad, el diámetro y el volumen de la lesión de radiofrecuencia. El tamaño de la lesión dependió más de la fuerza de contacto que del poder aplicado, encontrando lesiones más grandes con bajo poder (30 W) y fuerza de contacto mayor (30-40 g), comparados con lesiones generadas con mayor poder (50 W) y baja fuerza de contacto (2-10 g). Sin embargo, existe mayor posibilidad de generar explosión de gas y formación de trombos

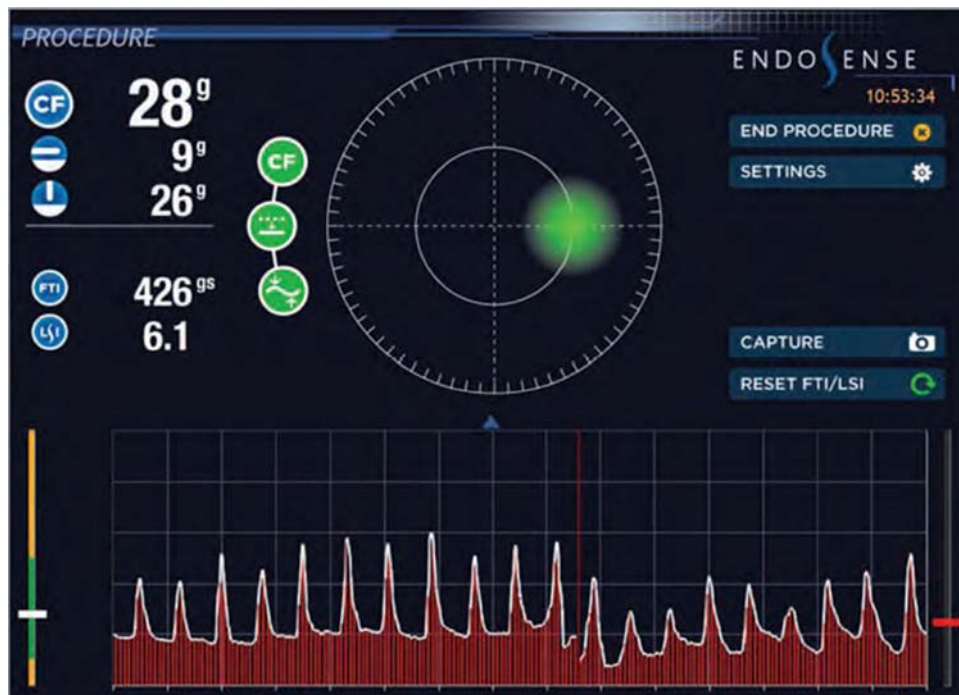


Figura 2 Captura de pantalla del módulo de fuerza de contacto EnSite. La parte superior izquierda de la pantalla muestra la fuerza de contacto en tiempo real en gramos y siguiendo directamente debajo de él la fuerza de contacto del vector horizontal y vertical, el intervalo fuerza tiempo (FTI, g/s) y el índice lesión-tamaño (LSI, s/g/W). La parte central de la cuadrícula muestra la orientación espacial para la fuerza de contacto, mientras el punto verde representa la localización de la fuerza de contacto ejercida en la punta del catéter. La mitad inferior de la pantalla muestra la escala FTI con la fuerza total en el eje Y, totales la fuerza en el eje Y vs. el tiempo en el eje X (Modificada de: Hoffmayer K, Gerstenfeld E. *Contact force-sensing catheters. Curr Opin Cardiol.* 2015;30:74–80).

con mayor fuerza de contacto aplicada. En efecto, los trombos solo se presentaron con fuerzas de contacto mayores de 20 g y siempre se observaron en la parte proximal del borde del electrodo, en la interface tejido electrodo.

Es de notar también que la fuerza de contacto no siempre se correlaciona con la impedancia inicial o la disminución de la impedancia durante la ablación por radiofrecuencia. Existe una tendencia de impedancia mayor inicial con mayor fuerza de contacto, pero no es significativa.

La importancia reconocida de la fuerza de contacto es generada por la guía para el uso temprano de vainas defletables para mantener mejor fuerza de contacto durante la ablación de la fibrilación atrial en algunos centros, y ahora con el advenimiento de los catéteres de fuerza de contacto⁷.

Ablación de fibrilación atrial con el uso de la fuerza de contacto

Desde el primer informe hecho por Haissaguerre et al.⁸ sobre la iniciación espontánea de fibrilación auricular por latidos ectópicos originados en las venas pulmonares ya hace más de 15 años, el campo de la ablación de la fibrilación auricular mediante radiofrecuencia, ha crecido de manera exponencial. La ablación con catéter se ha centrado en la creación de áreas de lesiones antrales circunferenciales alrededor de las venas pulmonares para crear aislamiento eléctrico^{9–11}. Sin embargo, a pesar de lograr dicho aislamiento durante el

procedimiento, la recurrencia de fibrilación auricular después de la ablación no es rara¹² y casi siempre se asocia a la reconexión de la vena pulmonar¹³. La aplicación insuficiente de la fuerza de contacto durante la formación inicial de las lesiones, puede conducir a edema y lesiones no transmurales ineficaces que permiten la reconexión subaguda de la vena pulmonar cuando el edema se resuelve³. El objetivo es crear lesiones contiguas con suficiente transmuralidad, pero esto no es una tarea sencilla. La energía suministrada debe ser suficiente para generar la transmuralidad, pero no tan excesiva como para producir daños en las estructuras colaterales (esófago, arteria pulmonar y aorta) o daño directo en la aurícula (derrame pericárdico, taponamiento cardíaco).

Reddy et al.³ publicaron los resultados del primer ensayo multicéntrico [TOuCh + for catheter ablation (TOCCATA)] para evaluar el uso de catéteres de fuerza de contacto en el aislamiento de venas pulmonares³. Los autores estudiaron la relación entre los parámetros de fuerza de contacto durante el procedimiento y los resultados a los 12 meses, en 34 pacientes referidos para ablación de fibrilación auricular paroxística. El éxito era definido por cualquiera de los dos: no recurrencia de fibrilación atrial (ausencia de fibrilación auricular mayor a 30 s) o recurrencia de fibrilación auricular con aislamiento de vena pulmonar (PVI) confirmado durante un segundo procedimiento de ablación.

El operador tenía acceso a la medición de la fuerza de contacto en tiempo real para guiar las aplicaciones. El éxito en el aislamiento eléctrico de las cuatro venas se alcanzó en

el 100% de los pacientes. El análisis de la fuerza de contacto durante la ablación reveló 35% de lesiones, con una fuerza de contacto baja (<10 g), y 52% de las lesiones fueron realizadas con fuerza de contacto entre 10 y 30 g. A los 12 meses, todos los pacientes (100%) tratados con una fuerza de contacto <10 g, tenían recurrencia, mientras que 80% de los pacientes tratados con una fuerza de contacto >20 g estaban libres de fibrilación auricular ($p=0,01$).

La recurrencia clínica también fue predecible con base en el número de lesiones con fuerza de contacto baja (CF <5 g): cuando se presentaron por lo menos dos lesiones con fuerza de contacto baja, la tasa de éxito a 12 meses fue del 40% en comparación con una tasa de éxito del 75% cuando se presentaron de 0 a 1 lesión con fuerza de contacto baja.

El ensayo EFFICAS I, reportado por Neuzil et al.¹⁴, fue un estudio multicéntrico prospectivo que evaluó la correlación entre la fuerza de contacto durante el procedimiento inicial y la presencia de *gaps* en las venas pulmonares medidos con un catéter de mapeo circular durante un estudio electrofisiológico a los tres meses. El objetivo fue comparar los sitios de reconexión de las venas pulmonares y evaluar los factores que pueden explicar lesiones no duraderas.

El procedimiento se realizó en 46 pacientes con fibrilación auricular paroxística. Durante este, el operador fue cegado a los parámetros de fuerza de contacto. La fuerza de contacto se evaluó por gramos de fuerza, así como por el intervalo de fuerza-tiempo (FTI, su sigla en inglés), una medida ampliamente aceptada de la fuerza de contacto definida como la fuerza de contacto integrada total sobre el momento de la entrega de energía de radiofrecuencia. En el seguimiento, 65% de los pacientes mostraron al menos un *gap* en la circunferencia del aislamiento de la vena pulmonar. La ablación con fuerza de contacto baja y FTI menor de 400 g/s, mostró aumento de la probabilidad para la reconexión de la vena pulmonar ($p<0,001$). Los sitios de reconexión se correlacionaron con lesiones con fuerza de contacto baja ($p<0,0001$) y baja FTI ($p=0,0007$). Se encontró que la fuerza de contacto y la FTI eran generalmente más altos en las venas pulmonares del lado derecho. Los autores concluyeron que la fuerza de contacto baja (<10 g) y los valores de la FTI (<400 g/s) son fuertes predictores de la formación eventual de *gap*. Los parámetros óptimos recomendados por este estudio fueron una fuerza de contacto de 20 g y una FTI mínima de 400 g/s para cada lesión entregada.

Por su parte, Sotomi et al.¹⁵ evaluaron el efecto de la fuerza de contacto en la reconexión aguda de la vena pulmonar en 57 pacientes sometidos a aislamiento de venas pulmonares. Se correlacionaron los segmentos reconectados con la fuerza de contacto. De un total de 4.421 lesiones de ablación, 285 (6,4%) se asociaron con *gaps* presentes en la reconexión. Los valores promedio de la fuerza de contacto de los puntos con reconexión, fueron significativamente más bajos ($7,5 \pm 6,7$ vs. a $9,9 \pm 8,4$ g, $p<0,0001$). Los autores encontraron que el valor óptimo de fuerza de contacto para evitar la reconexión aguda de la vena pulmonar con más del 95% de probabilidad, era de 10 a 22 g, dependiendo de los segmentos de vena pulmonar individuales sometidos a ablación.

Así mismo, Park et al.¹⁶ evaluaron el efecto de la fuerza de contacto en la reconexión aguda de la vena pulmonar en 40 pacientes sometidos a aislamiento de venas pulmonares. Se necesitaron 1.926 lesiones para aislar 53 venas

pulmonares. La reconexión aguda de la vena pulmonar se produjo en 35 venas pulmonares (23%), la mayoría con la provocación de adenosina (22/35, 63%), el resto en forma espontánea (13/35, 37%). La fuerza de contacto era significativamente menor para las lesiones con segmentos de reconexión de 6 mm en comparación con regiones sin reconexión (media fuerza de contacto 5 frente a 11 g; $p<0,0001$; FTI 225 frente a 415 g; $p<0,0001$). La mayoría de las reconexiones (86%) ocurrieron en los sitios en los que las lesiones fueron entregadas con una fuerza de contacto media menor de 10 g y FTI menor de 400 g/s; el restante 14% ocurrió en los sitios de ablación con una distancia interlesión prolongada (>5 mm).

Ullah et al.¹⁷ hicieron un análisis detallado de la relación entre los cambios de impedancia, amplitud de electrogramas y fuerza de contacto en 15 pacientes sometidos a aislamiento de venas pulmonares en fibrilación auricular persistente. Su objetivo era establecer parámetros adecuados para ablación por radiofrecuencia e identificar un punto de meseta para la ablación. La mayoría de los pacientes (11/15, 73%) fueron sometidos a ablación con navegación robótica a distancia (Sensei Robotic sistema de catéter, Hansen Medical, Inc., California, EE.UU.). Se midió la fuerza de contacto utilizando la FTI (g/s). La FTI durante la ablación se correlacionó con la caída de la impedancia (Spearman $p=0,79$; $p<0,0005$), con una meseta en 500 g/s, más allá de la cual no se encontró beneficio adicional de una mayor ablación. Una aplicación menor de 10 segundos tuvo una mayor variación en la caída de la impedancia, mientras aplicaciones de más mas de 10 segundos fueron más consistentes y se correlacionaron con la FTI. Los autores concluyeron que la caída de impedancia (7,5%) puede ser un sustituto más preciso de la formación de lesión que la atenuación de los electrogramas, y en forma más significativa, el objetivo debe ser una FTI de 500 g/s con una duración mínima de ablación de 10 s.

También se ha demostrado que el empleo de catéteres de fuerza de contacto reduce el tiempo del procedimiento requerido para el aislamiento de venas pulmonares. Kimura et al.¹⁸ aleatorizaron 38 pacientes consecutivos (28/38 paroxística) sometidos a aislamiento de venas pulmonares guiados por fuerza de contacto frente a ablación sin fuerza de contacto. En el grupo sin fuerza de contacto, el operador era cegado a toda la fuerza de contacto; en el grupo con fuerza de contacto, la fuerza de contacto se mantuvo entre 10 y 20 g. El aislamiento eléctrico fue logrado en forma exitosa en ambos grupos, con un promedio mayor de fuerza de contacto en el grupo guiado por catéteres de fuerza de contacto, tanto en las venas izquierdas como en las derechas ($11,11 \pm 4,3$ frente a $5,9 \pm 4,5$ g, $p<0,001$) para las venas izquierdas y $12,1 \pm 4,8$ frente a $9,8 \pm 6,6$ g, $p<0,001$, por las venas del lado derecho. Hubo una reducción significativa de los tiempos de procedimiento con el uso de fuerza de contacto: 59 ± 16 min frente a 96 ± 39 min ($p<0,001$). El grupo de ablación guiada por fuerza de contacto también tenía una reducción significativa en el número de *gaps* residuales de conducción que requirieron retoques de ablación para completar ablación circunferencial ($2,8 \pm 1,9$ frente a $6,3 \pm 3,0$; $p<0,001$). Luego de seis meses de seguimiento, el 94,7% de los pacientes en el grupo guiado por fuerza de contacto frente al 84% sin ésta, estaban libres de cualquier arritmia auricular ($p=0,34$). Los autores concluyeron que

el empleo de catéter con medición de fuerza de contacto para el aislamiento circunferencial de venas pulmonares, redujo el tiempo del procedimiento y el número de lesiones adicionales de ablación, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de éxito.

Natale et al.¹⁹ llevaron a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado (SMART AF), en el que incluyeron 172 pacientes, con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad de la ablación de fibrilación auricular con el uso de catéter de fuerza de contacto. Los investigadores reportaron que cuando la fuerza de contacto se mantuvo por más del 80% del tiempo en los rangos propuestos ($17,9 \pm 9,4$ g), el éxito fue 4,5 veces más probable ($p = 0,0054$; IC 95%; 1,53 a 11,79).

Reddy et al.²⁰ publicaron el ensayo TOCCASTAR, en el cual se evaluó la seguridad y la eficacia del catéter de fuerza de contacto en la ablación de fibrilación auricular paroxística. Se incluyeron 300 pacientes, fue un estudio controlado, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico. El punto primario de efectividad fue el aislamiento eléctrico de todas las venas pulmonares y la ausencia de fibrilación auricular sintomática a los 12 meses. El punto primario de seguridad fue la ausencia de eventos adversos serios. El análisis fue elaborado con el propósito de establecer no inferioridad. Todas las venas pulmonares fueron aisladas en ambos grupos. La efectividad se logró en 67,8% de los pacientes con fuerza de contacto, frente al 69,4% del grupo control (diferencia absoluta, -1,6%; IC 95%, -10,7%; $p = 0,0073$ para la no inferioridad). El punto primario de seguridad ocurrió en 1,97% y el 1,40% de los pacientes con fuerza de contacto frente al grupo control, respectivamente (diferencia absoluta, 0,57%; IC 95%, 3,61%; $p = 0,0004$ para la no inferioridad). Los autores concluyeron que la ablación de fibrilación con el empleo de catéteres de fuerza de contacto no es inferior al uso de catéteres convencionales en términos de efectividad y seguridad.

En fecha reciente se publicó el ensayo EFFICAS II, reportado por Kautzner et al.,²¹ el cual es un estudio multicéntrico prospectivo para evaluar la ablación de fibrilación auricular guiada por catéteres con fuerza de contacto en la reducción de *gaps*. Se encontró una reducción significativa en la presencia de éstos; a los 3 meses de seguimiento el 85% de los pacientes permanecían con venas aisladas vs. el 72% del grupo control ($p = 0,037$). El EFFICAS II fue el primer estudio que evaluó en forma prospectiva el uso de catéteres de fuerza de contacto en la ablación de fibrilación auricular, demostrando que la utilización de una fuerza de contacto mínima de 20 g y un FTI de 400 g/s, se traduce en una mayor proporción de venas aisladas a los tres meses de seguimiento.

En un reciente metaanálisis publicado por Afzal et al.²² se incluyeron 9 estudios (1.148 pacientes), teniendo en cuenta como punto primario el riesgo relativo de recurrencia de fibrilación auricular a los 12 meses, y como puntos secundarios el tiempo total del procedimiento, la exposición a fluoroscopia, y la duración de aplicación de radiofrecuencia. En comparación con la tecnología estándar, el empleo de catéteres de fuerza de contacto demostró una reducción del 37% en el riesgo relativo de recurrencia, con una media de seguimiento de 12 meses (riesgo relativo 0,63; IC 95% 0,44-0,91; $p = 0,01$), con una reducción de 7,3 minutos en la duración de aplicación de radiofrecuencia (IC95% -14,05 a

-0,55; $p = 0,03$). No hubo diferencia en la duración total del procedimiento ni en el tiempo de fluoroscopia.

En el metaanálisis de Shurrab et al.²³ se incluyeron 11 estudios (2 estudios clínicos y 9 cohortes), con un total de 1.428 pacientes. El seguimiento promedio fue entre 10 a 53 semanas. La tasa de recurrencia fue menor en el grupo de la fuerza de contacto (35,1% frente a 45,5%, OR 0,62; IC 95% 0,45-0,86, $p = 0,004$). La duración total del procedimiento y el tiempo de fluoroscopia fueron más cortos en el grupo de fuerza de contacto (tiempo de procedimiento: 156 frente a 173 minutos, promedio de diferencia estandarizada IC 0,85 [95% -1,48 a 0,2], $p = 0,009$; tiempo de fluoroscopia: 28 frente a 36 minutos, diferencia de medias estandarizada IC 0,94 [95% -1,66 - 0,21], $p = 0,01$). La tasa de complicaciones mayores fue menor en el grupo de fuerza de contacto, pero no estadísticamente significativa (1,3% frente a 1,9%, OR 0,71 [95% IC 0,29 a 1,73], $p = 0,45$).

Recomendaciones

Con base en la evidencia actual se recomienda el uso de catéteres con sensor de fuerza de contacto en la ablación de fibrilación auricular paroxística (recomendación clase IIA, nivel de evidencia B).

Conclusiones

Gran parte del conocimiento actual que se tiene en cuanto a la utilidad de la medición continua de fuerza de contacto durante procedimientos de ablación por radiofrecuencia, proviene del aislamiento de venas pulmonares para el tratamiento de la fibrilación auricular.

Durante el procedimiento de aislamiento de venas pulmonares, el objetivo de fuerza de contacto debe ser por lo menos 10 g con una meta de 20 g, en tanto que el FTI debe ser por lo menos de 400 g/s, con una meta de 500 g/s. Las lesiones deben realizarse con una duración mínimo de 10 s.

Las fuerzas de contacto bajas menores a 10 g o a 400 g/s de FTI, se han correlacionado en la mayoría de los estudios con mayor incidencia de reconexión aguda y crónica, de modo que se deben evitar.

Por esto el uso de catéteres de fuerza de contacto durante el aislamiento de venas pulmonares se correlaciona con mejores resultados clínicos a un año, menores *gaps* en las líneas de ablación a tres meses y menor tiempo de procedimiento, por lo que a pesar de que la evidencia actual está en recolección, promete ser una herramienta de gran utilidad para mejorar los resultados finales en la ablación de la fibrilación auricular.

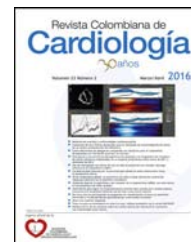
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shah DC, Lambert H, Nakagawa H, et al. Area under the real-time contact force curve (force-time integral) predicts radiofrequency lesion size in an in vitro contractile model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1038-43.

2. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:354–62.
3. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm.* 2012;9:1789–95.
4. Zheng X, Walcott GP, Hall JA, et al. Electrode impedance: an indicator of electrode-tissue contact and lesion dimensions during linear ablation. *J Interv. Card Electrophysiol.* 2000;4:645–54.
5. Strickberger SA, Vorperian VR, Man KC, et al. Relation between impedance and endocardial contact during radiofrequency catheter ablation. *Am Heart J.* 1994;128:226–9.
6. Avitall B, Mughal K, Hare J, et al. The effects of electrode-tissue contact on radiofrequency lesion generation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:2899–910.
7. Gerstenfeld EP. Contact force-sensing catheters: evolution or revolution in catheter ablation technology? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:5–6.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J. Med.* 1998;339:659–66.
9. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;354:934–41.
10. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:185–97.
11. Dewire J, Calkins H. Update on atrial fibrillation catheter ablation technologies and techniques. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:599–612.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1–76.
13. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, et al. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:685–90.
14. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:327–33.
15. Sotomi Y, Kikkawa T, Inoue K, et al. Regional difference of optimal contact force to prevent acute pulmonary vein reconnection during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:941–7.
16. Park CI, Lehrmann H, Keyl C, et al. Mechanisms of pulmonary vein reconnection after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: the deterministic role of contact force and interlesion distance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:701–8.
17. Ullah W, Hunter RJ, Baker V, et al. Target indices for clinical ablation in atrial fibrillation: insights from contact force, electrogram, and biophysical parameter analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:63–8.
18. Kimura M, Sasaki S, Owada S, et al. Comparison of lesion formation between contact force-guided and nonguided circumferential pulmonary vein isolation: a prospective, randomized study. *Heart Rhythm.* 2014;11:984–91.
19. Natale A, Reddy VY, Monir G, et al., Paroxysmal AF. Catheter Ablation With a Contact Force Sensing Catheter Results of the Prospective, Multicenter SMART-AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:647–56.
20. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;132:907–15.
21. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17:1229–35.
22. Afzal MR, Chatta J, Samanta A, et al. Use of contact force sensing technology during radiofrequency ablation reduces recurrence of atrial fibrillation: A systematic review and meta analysis. *Heart Rhythm.* 2015;12:1990–6.
23. Shurrab M, Di Biase L, Biceño D, et al. Impact of contact force technology on atrial fibrillation ablation: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;31:S222.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Dispositivos de cierre percutáneo de orejuela para la prevención de embolia en fibrilación auricular**Devices for percutaneous appendage occlusion in the prevention of embolism in atrial fibrillation**Carlos Arturo Gómez-Echeverri ^{a,b,*} y Luis Felipe Ramos-Hurtado ^{a,b}^a Unidad de Cardiología, Clínica Medellín, Medellín, Colombia^b Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular es el principal factor de riesgo de embolia cerebral en personas de edad avanzada¹. La embolia cerebral secundaria a fibrilación auricular tiene mayor mortalidad e incapacidad que la embolia no relacionada con fibrilación auricular.

Se estima que el 90% de los eventos embólicos relacionados con fibrilación auricular se originan en la orejuela². La prevención de embolia relacionada con fibrilación auricular se ha basado en el uso de anticoagulación oral con warfarina, la cual reduce el riesgo de ataque cerebrovascular aproximadamente y el de mortalidad de toda causa, en un 64 y 26%^{3–7}. Una proporción importante de pacientes, entre 30 y 50%, no reciben anticoagulación por contraindicaciones o debido a preferencias o temores de pacientes y médicos^{8,9}. Por otro lado, el uso de anticoagulantes como prevención secundaria puede disminuir a la mitad, luego de dos años de uso¹⁰. En años recientes han entrado al mercado nuevos anticoagulantes orales, los cuales tienen una relación riesgo/beneficio adecuada con la warfarina. El número de pacientes que se inician en el manejo con nuevos

anticoagulantes o se cambian de la warfarina a éstos, sigue en aumento^{4–6}; Sin embargo, los costos de estos nuevos medicamentos son altos y su uso es más problemático de lo que se esperaba, como ocurre con el sangrado gastrointestinal¹¹. Es claro que los sangrados mayores, incluido el intracerebral, son menores con los nuevos anticoagulantes^{12,13}. Por diferentes razones se han intentado diferentes terapias como sustituto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular.

Justificación del cierre percutáneo de la orejuela

La orejuela de la aurícula izquierda es un remanente del desarrollo embrionario de la misma¹⁴. La orejuela se contrae activamente durante el ritmo sinusal, lo cual está documentado en ecocardiografía transesofágica y resonancia magnética¹⁵. No obstante, en pacientes con fibrilación auricular, esta capacidad contráctil se pierde y las velocidades del flujo sanguíneo disminuyen, fenómeno que se convierte en estasis sanguínea que incrementa la probabilidad de formación de trombos^{15,16}. Es importante resaltar que aunque la presencia de trombos y bajas velocidades en la orejuela se asocia con riesgo embólico, también se ha observado que las placas complejas en la aorta, se relacionan con un aumento del riesgo en mención¹⁷.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cargomed@une.net.co
(C.A. Gómez-Echeverri).

La fibrilación auricular se divide en fibrilación auricular de origen valvular y fibrilación auricular no valvular. La de origen valvular hace referencia a enfermedad valvular de origen reumático (principalmente estenosis mitral) o presencia de prótesis valvulares. En este grupo de pacientes el riesgo de embolia es muy alto y la única terapia aceptada para su prevención es la warfarina. En el grupo de pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular, dicho riesgo se relaciona con otros factores y para determinarlos se usan los sistemas de puntajes CHADS₂ y el CHA₂DS₂VASc^{18,19}.

Cada una de las letras significa un factor de riesgo y se asigna un punto a cada uno de ellos, excepto los que se encuentran seguidos del número 2, lo que significa que ese factor de riesgo confiere el doble de riesgo por sí solo.

El sistema CHADS₂ (su sigla en inglés por congestive heart failure) hace referencia a falla cardíaca, hipertensión (hypertension), edad mayor de 75 años (age), diabetes y embolia cerebral (stroke). Las guías europeas de fibrilación auricular de 2010²⁰ recomendaban que si un paciente no tenía ningún punto se podría elegir entre antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico o ningún fármaco, preferiblemente esto último. Si el paciente tenía un punto, podría elegir entre ácido acetilsalicílico o anticoagulación con warfarina, preferiblemente esta última. Si el paciente tenía dos puntos o más debería estar anticoagulado con warfarina.

Posteriormente, apareció el sistema de riesgo CHA₂DS₂VASc, el cual es un poco más complejo, pero intenta definir pacientes de muy bajo riesgo y que no requieren uso de anticoagulación.

El sistema CHA₂DS₂VASc hace referencia a falla cardíaca (congestive heart failure), hipertensión (hypertension), edad mayor de 75 años (age), diabetes e isquemia cerebral transitoria, embolia cerebral o periférica (stroke), enfermedad vascular carotídea, coronaria o periférica (vascular disease), edad mayor de 65 años (age) y categoría de sexo femenino (sex category). En este sistema se confiere mayor riesgo a tener más de 75 años y se incluyen pacientes mayores de 65 años y pacientes con enfermedad aterosclerótica. Con base en este sistema se dan las siguientes recomendaciones de anticoagulación de la Sociedad europea de cardiología.

Fibrilación auricular de origen valvular

Anticoagulación oral con warfarina

Fibrilación auricular no valvular

- Menores de 65 años sin otros factores de riesgo (incluye mujeres): no requiere terapia antitrombótica.

Si no cumple lo anterior, aplicar el sistema CHA₂DS₂VASc.

- Puntaje 0: no requiere terapia antitrombótica
- Puntaje ≥ 1 : terapia antitrombótica con los anticoagulantes directos o warfarina.

Pese a que en la actualidad existe consenso respecto al uso de medicamentos anticoagulantes, existe también

riesgo de fenómenos hemorrágicos relacionados con el uso de dichos medicamentos. Por esta razón se ha implementado el sistema de riesgo para sangrado asociado a medicamentos anticoagulantes HAS-BLED²¹ que hace referencia a hipertensión (hypertension), función renal o hepática alterada (abnormal renal/liver function), embolia cerebral (stroke), historia de sangrado o predisposición (bleeding history o predisposition), INR lábil (labile INR), anciano (elderly) y consumo concomitante de alcohol o medicamentos (drugs/alcohol concomitantly). Cada uno de estos factores confiere un punto al sistema de riesgo.

Este sistema ha sido validado en varias cohortes y se correlaciona bien con el riesgo de hemorragia intracraneana asociada a anticoagulación. Así, en cada paciente se valora el riesgo hemorrágico y en con HAS-BLED ≥ 3 puntos, se hace un control estricto de la anticoagulación.

En vista de que los pacientes que tienen indicación de anticoagulación pueden tener alto riesgo de sangrado asociado a su terapia, se han intentado algunas técnicas para disminuir el riesgo de embolia originada en la orejuela.

Características de la orejuela izquierda

Como se expresó anteriormente, la orejuela izquierda, auriculilla o apéndice auricular es un remanente embrionario de la aurícula izquierda. Se ubica en el surco aurículo-ventricular, en íntima relación con la arteria circunfleja. Tiene una morfología alargada y el ostium puede tener un diámetro de 1 a 4 cm. En su parte interior pueden encontrarse diferentes conformaciones, descritas como "ala de pollo", "cactus", "coliflor" o en "saco de viento"².

Cierre quirúrgico de la orejuela izquierda

Desde hace más de 50 años se vienen intentando diferentes técnicas para intentar excluir la orejuela izquierda. Las técnicas quirúrgicas iniciales se llevaban a cabo durante procedimientos de cirugía valvular mitral y MAZE; sin embargo, con frecuencia se reportaban complicaciones hemorrágicas durante el proceso de sutura, debido a la fragilidad del tejido de la orejuela²²⁻²⁵. Además, en seguimiento posterior se ha observado cierre incompleto hasta en el 36% de los casos.

Con base en lo aprendido del cierre quirúrgico de la orejuela y con la convicción de la importancia de su eliminación como fuente de embolia, se han desarrollado diferentes técnicas de cierre de la orejuela.

Cierre percutáneo de la orejuela

Uno de los primeros dispositivos empleados fue el PLATO (Percutaneous Left Atrial Transcatheter Occlusion), un dispositivo autoexpandible de nitinol, cubierto con una membrana de polímero. Este se utilizó en algunos estudios multicéntricos, pero su empleo se limitó por la rigidez del dispositivo^{26,27}.

Entre las técnicas más relevantes y empleadas en Europa y Estados Unidos están los dispositivos de cierre percutáneo Watchman® y Amplatzer Cardiac Plug®. Los dispositivos utilizados actualmente son más flexibles, lo cual favorece su

adaptación al orificio de la orejuela, que tiene una forma ovalada.

Watchman

El Watchman es un dispositivo de nitinol en forma de paracaídas con unas pequeñas pestañas alrededor para su fijación dentro de la orejuela. Ha sido el único dispositivo evaluado en dos estudios prospectivos, aleatorizados y controlados y varios estudios observacionales que incluyeron 2.400 pacientes con fibrilación auricular no valvular. El primero y más grande fue el PROTECT-AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) que incluyó 707 pacientes con fibrilación auricular no valvular, aleatorizados de manera 2:1 para recibir el dispositivo o anticoagulación oral con warfarina²⁸. A aquellos que recibieron el dispositivo Watchman se les suministró warfarina al menos por 45 días después del implante. Se realizó ecocardiografía trasesofágica a los 45 días, a los 6 y 12 meses para evaluar flujo residual alrededor del dispositivo. Se discontinuó la warfarina si el cierre de la orejuela era completo o existía un flujo menor de 5 mm. Una vez suspendido este medicamento, los pacientes recibieron anti agregación dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico por seis meses más y posteriormente solo ácido acetilsalicílico. Los pacientes control recibieron warfarina durante todo el estudio.

El PROTECT AF fue un estudio multicéntrico de no inferioridad, en los desenlaces compuestos de ataque cerebro-vascular hemorrágico o isquémico, muerte cardiovascular o inexplicada o embolia sistémica. Tuvo un seguimiento de 3,8 años y se logró éxito del 88% en el implante del dispositivo. Se logró demostrar que en quienes se implantó el dispositivo hubo una reducción del riesgo relativo en los desenlaces primarios compuestos de ataque cerebro-vascular, embolia y muerte cardiovascular en 40% (reducción del riesgo absoluto del 1,5%) comparado con warfarina.

Los pacientes que recibieron el dispositivo tuvieron menos eventos hemorrágicos cerebrales que el grupo control. Las principales complicaciones observadas en el grupo del dispositivo fueron: derrame pericárdico que requirió intervención (4,8% de los pacientes), embolización del dispositivo (ocurrió en 3 pacientes de 408 - 0,73%) y eventos cerebrales embólicos (5 de 408). En un registro posterior al estudio PROTECT-AF llamado CAP Continued Access Protocol, el cual incluyó 460 pacientes, se observó una importante mejoría respecto a seguridad²⁹. En este grupo de pacientes el éxito del implante del dispositivo aumentó al 95%, el riesgo de derrame pericárdico fue de 2,2% y no se documentaron ataques cerebro-vasculares. Esto sugiere, que en la medida que se mejora la experiencia de los operadores, se reduce el riesgo alrededor del procedimiento.

El estudio PREVAIL fue diseñado por el patrocinador en conjunto con la Administración de medicamento y alimentos (FDA) en respuesta a unos cuestionamientos de esta al estudio PROTECT AF³⁰. Los pacientes estudiados en el PREVAIL requerían un CHADS₂ mayor o igual a 2, para evaluar la efectividad Watchman en una población de relativo alto riesgo de embolia. Para calcular la relación entre la seguridad del procedimiento y el volumen de procedimientos, se

exigió que al menos el 20% de los sitios incluidos en el estudio no tuvieran experiencia previa en el procedimiento. El punto final primario principal era ataque cerebro-vascular (isquémico o hemorrágico), muerte (origen cardiovascular o inexplicada) o embolia sistémica; el otro punto final primario era embolia cerebral o sistémica, ocho días después de la aleatorización y hasta 18 meses después. Se estudiaron 461 personas y fueron aleatorizadas 2:1 entre Watchman y warfarina respectivamente. El PREVAIL falló en demostrar no inferioridad respecto a la terapia con warfarina. De hecho en el grupo Watchman hubo 13 ataques cerebro-vasculares embólicos contra uno en el grupo warfarina.

En la actualidad no existen estudios aleatorizados con el uso del Watchman en pacientes que tengan contraindicación para anticoagulantes.

En marzo de 2015, la FDA aprobó el uso de Watchman en fibrilación auricular no valvular, con indicaciones específicas:

1. Riesgo de ataque cerebro-vascular o embolia sistémica con base en CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASc.
2. Concepto médico para que el paciente reciba warfarina.
3. Criterio claro del paciente para buscar una alternativa no farmacológica para el uso de warfarina, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios del dispositivo, comparado con la warfarina.

Amplatzer Cardiac Plug

Los dispositivos Amplatzer (St Jude Medical) se utilizan desde hace muchos años para la corrección de defectos cardíacos. El Amplatzer para cierre de defecto septal atrial fue modificado para el cierre de la orejuela y recibió el nombre de Amplatzer Cardiac Plug (ACP). El ACP es un dispositivo autoexpandible fabricado con nitinol, que consta de un lóbulo distal y un disco proximal. El lóbulo queda alojado en el interior de la orejuela y posee pestañas para fijarse a las paredes. En la zona proximal el disco cierra el *ostium* de la orejuela.

El dispositivo ACP tiene en curso un estudio aleatorizado para su aprobación en los Estados Unidos. Hasta la fecha se cuenta con registros, estudios retrospectivos y series de casos^{31,32}. En la actualidad tiene registro para su uso clínico en Europa.

En un estudio de viabilidad y seguridad del dispositivo, se encontró un éxito de implante del 96%, con una tasa de complicaciones del 7%³². A pesar de la menor experiencia del uso del Amplatzer Cardiac Plug, el servicio nacional de salud de Gran Bretaña, acepta que ambos dispositivos (Watchman y Amplatzer Cardiac Plug) confieren protección comparable en la prevención de embolia. En la actualidad el ACP está siendo reemplazado por el Amulet, el cual tiene estudios de factibilidad³³⁻³⁵ y está disponible para su uso fuera de los Estados Unidos.

En Colombia actualmente se dispone del Watchman, el ACP y el Amulet para el cierre de la orejuela.

Lariat

Este dispositivo está diseñado para el cierre de la orejuela con un pequeño lazo, el cual se libera con una técnica

combinada endocavitaria y abordaje pericárdico. Desde el espacio pericárdico se avanza un pequeño lazo hasta la base de la aurícula y allí se cierra. Tiene aprobación de la FDA ya que se considera una técnica quirúrgica para ligar una estructura con una sutura. El sistema Lariat cuenta también con registro europeo. En Colombia no se dispone en la actualidad de dicho dispositivo. Debido al origen de ser una sutura, no ha tenido estudios que comprueben su eficacia en la prevención de embolia en fibrilación auricular no valvular y solo se cuenta con series de casos. Un estudio de un solo centro reportó una serie de 89 pacientes, en quienes fue posible el cierre en 85 de ellos. Las complicaciones relacionadas con el abordaje fueron de 3,3% y el uso de anticoagulación posterior al cierre fue del 95% pese a que el criterio de inclusión era no ser candidato a anticoagulación. La literatura existente no brinda información acerca de la efectividad del Lariat para la prevención de embolia relacionada con la fibrilación auricular.

AtriClip

Es un dispositivo de titanio recubierto con poliéster para el cierre externo de la orejuela. Inicialmente fue diseñado para el cierre intraoperatorio de otras cirugías cardíacas; sin embargo hay reportes de uso en el abordaje por toracoscopia. En la actualidad no se ha evaluado la efectividad del dispositivo para la prevención de embolia relacionada con fibrilación auricular en estudios clínicos. Este dispositivo se encuentra disponible en nuestro medio y se ha empleado en casos con contraindicación para anticoagulación en quienes por algún motivo no sea posible realizar el cierre percutáneo con uno de los dispositivos con los que se cuenta en la actualidad.

Recomendaciones para el cierre percutáneo de orejuela en pacientes con fibrilación auricular no valvular

1. Contraindicación para el uso de anticoagulantes orales (coagulopatías, complicación grave por sangrado previo con anticoagulantes) (recomendación I, nivel de evidencia C).
2. Eventos isquémicos recurrentes a pesar de niveles terapéuticos de warfarina o buena adherencia a nuevos anticoagulantes (considerado como falla terapéutica) (recomendación IIb, nivel de evidencia C).
3. Antecedente de hemorragia intracraneana, ataque cerebro-vascular hemorrágico o microsangrados cerebrales (recomendación I, nivel de evidencia C).
4. Sangrado recurrente sin potencial de solución (angiodisplasia intestinal) (recomendación IIA, nivel de evidencia C).
5. Enfermedad hipertensiva de difícil control y angiopatía cerebral amiloidea (recomendación IIb, nivel de evidencia C).
6. Pacientes con difícil seguimiento para la terapia anti-coagulante oral. (recomendación IIb, nivel de evidencia C).
7. Paciente con antecedente de sangrado de origen no traumático en presencia de anticoagulación con nuevos

anticoagulantes o con warfarina en rango terapéutico (recomendación IIa, nivel de evidencia C).

8. Preferencia del paciente para el no uso de anticoagulantes orales, conociendo los riesgos y beneficios del dispositivo (Watchman) (recomendación IIa, nivel de evidencia B).

Contraindicaciones

1. Presencia de trombo en orejuela izquierda determinado por ecocardiograma transesofágico.
2. Paciente con comorbilidades importantes y expectativa de vida inferior a un año.
3. Pacientes con enfermedad reumática cardíaca.

Conclusión

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común en la práctica clínica y es el principal factor de riesgo para embolia cerebral en personas de edad avanzada, con una alta morbilidad y mortalidad. Además, por su alta prevalencia tiene un incremento de costos de atención para los sistemas de salud. Diferentes estudios han demostrado que el 90% de los trombos relacionados con fibrilación auricular se originan en la orejuela izquierda. La prevención de embolia asociada a fibrilación auricular se ha llevado a cabo con medicamentos anticoagulantes como los antagonistas de la vitamina K y en los últimos años con el uso de los nuevos anticoagulantes. Sin embargo, existe un número importante de pacientes que no pueden recibir dichos medicamentos por contraindicaciones o complicaciones derivadas de su uso. Por tal motivo se han buscado alternativas para la prevención de embolia con la oclusión de la orejuela por diferentes vías, tanto quirúrgica como percutánea.

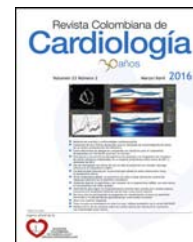
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–209.
2. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755–9.
3. 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.
4. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
5. Pillarisetti J, Lakkireddy D. Atrial fibrillation in Europe: state of the state in disease management. *Eur Heart J*. 2014;35:3326–7.
6. Cocco G, Jerie P. New concepts in the therapy of atrial fibrillation. *Cardiology J*. printed on line. 2015-08-26.
7. Lipp GYH. The CHA2DS2VASc score for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a brief history. *Eur Heart J*. 2015;36:2880–5.

8. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med.* 2000;160:41–6.
9. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, 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.
10. Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke.* 2010;41:397–401.
11. Shurlock B. New oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: harder to handle than expected? *Eur Heart J.* 2014;35:1825–30.
12. Bonetti N, Laube ES, Beer JH. NOACs: “NO Anticoagulant without Consideration”. *Cardiovasc Med.* 2014;17:213–20.
13. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XATUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145–53.
14. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 1999;82:547–54.
15. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation.* 1991;84:223–31.
16. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:599–607.
17. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1622–6.
18. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–70.
19. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. 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.
20. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
21. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173–80.
22. Chatterjee S, Alexander JC, Pearson PJ, et al. Left atrial appendage occlusion: lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:2283–92.
23. DiSesa VJ, Tam S, Cohn LH. Ligation of the left atrial appendage using an automatic surgical stapler. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:652–3.
24. Odell JA, Blackshear JL, Davies E, et al. Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: potential for stroke reduction? *Ann Thorac Surg.* 1996;61:565–9.
25. Pennec PY, Jobic Y, Blanc JJ, et al. Assessment of different procedures for surgical left atrial appendage exclusion. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:2168–9.
26. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:9–14.
27. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention.* 2010;6:220–6.
28. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet.* 2009;374:534–42.
29. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation.* 2011;123:417–24.
30. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1–12.
31. Urena M, Rodes-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:96–102.
32. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:700–6.
33. Whisenant B, Weiss P. Left atrial appendage closure with transcatheter-delivered devices. *Intervent Cardiol Clin.* 2014;3:209–18.
34. Freixa X, Tzikas A, Sobrino A, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer Cardiac Plug: impact of shape and device sizing on follow-up leaks. *Int J Cardiol.* 2013;168:1023–7.
35. Freixa X, Chan JL, Tzikas A, et al. The Amplatzer Cardiac Plug 2 for left atrial appendage occlusion: novel features and first-in-man experience. *EuroIntervention.* 2013;8:1094–8.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular**Surgical treatment of atrial fibrillation**Sergio Franco-Sierra^{a,b,c}^a Centro Cardiopulmonar y Vascular periférico, Centros Especializados de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia^b Cirugía Cardiovascular, Clínica Medellín, Medellín, Colombia^c Postgrado Cirugía Cardiovascular, Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo cardiaco más común y se acompaña de alta morbilidad y mortalidad. La presencia de esta patología se convierte en un factor predictor independiente de mortalidad, con un riesgo relativo de mortalidad de 1,5 para hombres y 1,9 para mujeres, además de ser factor predictor independiente para desarrollar ataque cerebrovascular; se ha estimado que el 15% de las causas de este último son secundarias a fibrilación auricular. El tratamiento médico farmacológico aislado de la fibrilación auricular es complejo, costoso, insatisfactorio e incompleto, características que motivan el interés por el desarrollo y la aplicación de tratamientos alternativos para pacientes con fibrilación auricular¹. Gracias al adelanto de las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la fibrilación atrial, desarrolladas por el Dr. James Cox y conocidas como cirugía de laberinto o cirugía de "maze", en donde los resultados muestran una curación cercana al 95%, se han desarrollado técnicas quirúrgicas alternativas y reproducibles por la mayoría de los grupos alrededor del mundo, en las se usan diferentes fuentes de energía y se combinan con el tratamiento de enfermedades estructurales, especialmente patologías valvulares del lado izquierdo del corazón. Las guías publicadas en 2014 por la Asociación Americana del Corazón, el Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad del Ritmo Cardiaco, están de acuerdo en que es

razonable realizar ablación de fibrilación atrial en pacientes seleccionados que van a otro tipo de cirugía cardíaca, pero reconocen que aún hay datos limitados y por consiguiente lo consideran una recomendación con nivel de evidencia C^{1,2}.

Definición

La fibrilación auricular se caracteriza por una activación rápida e irregular de la aurícula, que lleva a pérdida del ritmo sinusal normal. Durante esta disritmia varias porciones de la pared atrial se disparan a un ritmo de 400 a 600 veces por minuto, sin que todos los estímulos conduzcan su actividad al ventrículo, puesto que la respuesta de la frecuencia ventricular se encuentra determinada por la interacción entre la actividad auricular y la función de filtro del nodo aurículo-ventricular, el nivel del tono vagal y simpático y la presencia de medicaciones que afectan la conducción aurículo-ventricular (tales como beta-bloqueadores, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y digitálicos).

De esta manera, puede existir fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida o lenta, según la cual se darán las manifestaciones clínicas y los síntomas derivados de la frecuencia ventricular y la consecuente alteración del estado hemodinámico. La fibrilación auricular en el electrocardiograma se caracteriza por la ausencia de ondas P claramente definidas, que son reemplazadas por oscilaciones rápidas (ondas fibrilatorias); estas ondas pueden variar en tamaño, forma y frecuencia y se asocian con una respuesta ventricular irregular cuando la conducción AV es normal (fig. 1).

Correo electrónico: sfrancos@une.net.co<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.030>0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Figura 1 Electrocardiograma de un paciente en ritmo de fibrilación auricular. Se aprecia la ausencia de ondas p y la presencia de un RR variable.

Incidencia

La fibrilación auricular se presenta aproximadamente en 2,2 millones de personas en los Estados Unidos; su incidencia aumenta con la edad, con una prevalencia de 0,5% en la quinta década de la vida, se eleva entre el 2-5% alrededor de los 60 años y asciende hasta el 10% alrededor de la octava década. La incidencia real en Colombia se desconoce, pero es claro que su presentación cada vez más frecuente, obedece al mayor envejecimiento de la población, mayores comorbilidades asociadas y mejores métodos de diagnóstico. A su vez, la presencia de ataque cerebro-vascular aumenta con la edad en quienes tienen fibrilación auricular; su incidencia oscila alrededor del 1,5% en la década de los cincuenta y asciende hasta el 23,5% en la octava. La fibrilación auricular se asocia con patologías cardíacas, las cuales, a su vez, constituyen factores que predisponen su desarrollo; entre estos se incluyen: enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular cardíaca, falla cardíaca congestiva e hipertensión arterial. Se sabe que entre el 40 y el 60% de los pacientes con enfermedad estructural de la válvula mitral presentan fibrilación auricular, la cual generalmente es permanente³.

La corrección aislada de la valvulopatía mitral no afecta de manera sustancial el ritmo preoperatorio, pues la arritmia se conserva hasta en el 75% de los pacientes llevados a cirugía de la válvula en quienes se presentaba fibrilación atrial desde el preoperatorio y no se realizó ningún procedimiento de ablación adicional. Hasta un 30% de los casos con fibrilación auricular no tienen patología cardiovascular asociada con la alteración del ritmo cardíaco y esta ocurre de manera aislada como única manifestación de la enfermedad cardiovascular, de allí el nombre de fibrilación atrial aislada. La edad avanzada, el tabaquismo, los desórdenes metabólicos (diabetes y alteraciones tiroideas), entre otros, son causa desencadenante de fibrilación auricular.

La terapia médica farmacológica con antiarrítmicos a largo plazo, se relaciona con una falla en la recuperación del ritmo sinusal del 50% en el primer año y es cercana al 85% a los dos años de tratamiento continuo. Adicional a la falla terapéutica, los antiarrítmicos disponibles en la actualidad son tóxicos a largo plazo, no son específicos para la mejora de la actividad atrial y por tanto pueden generar efectos colaterales adversos sobre la electrofisiología ventricular.

Por ende, el tratamiento médico actual de la fibrilación auricular está enfocado en el control de la respuesta ventricular y el manejo del riesgo de tromboembolia mediante el uso de anticoagulantes orales de por vida (warfarina o anticoagulantes orales directos, según sea la etiología). Está claro que la terapia con warfarina ha demostrado tener un efecto benéfico en la reducción de los eventos tromboembólicos en los pacientes con fibrilación auricular, sin embargo, este tratamiento expone a un riesgo significativo de eventos hemorrágicos, que oscilan alrededor del 3% por paciente por año⁴.

Clasificación

La terminología propuesta para la categorización de la fibrilación auricular se aplica a episodios de más de 30 segundos. Es importante definir si se está ante el primer episodio detectado, que recibirá el nombre de evento inicial, bien sea sintomático o no, o autolimitado o no. Si el paciente ha tenido dos o más episodios, se habla de fibrilación auricular recurrente, que a su vez se clasifica en paroxística, persistente o permanente.

De acuerdo con las guías de la *Heart Rythm Society* – 2012, la fibrilación auricular persistente se define como episodios de fibrilación no autolimitados que duran más de 7 días, o menos de 7 días en caso de requerir cardioversión, definición que fue revisada y actualizada en 2014 por el grupo de manejo de ritmo cardíaco de las sociedades científicas ACC-AHA-HRS, definiendo simplemente como fibrilación auricular continua aquella que dura más de 7 días y como persistente (*long-standing persistent atrial fibrillation*) y continua, aquella que dura más de 12 meses¹.

Desde el punto de vista patológico, hemodinámico y de valoración terapéutica, la fibrilación auricular de origen valvular, es decir aquella que se presenta de manera concomitante con patología valvular (especialmente mitral), requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente, pues su tratamiento es más complejo y la respuesta al manejo usualmente es menos satisfactoria que en la fibrilación auricular no valvular. En ocasiones fue clasificada como taquicardiomiopatía de origen valvular, en cuyo caso la efectividad del procedimiento quirúrgico de ablación, se reduce sustancialmente, en especial cuando se acompaña de dilatación marcada de la aurícula izquierda, factor considerado como de mal pronóstico en la resolución de la fibrilación auricular, cuando el tamaño atrial izquierdo sobrepasa los 5,5 cm. De hecho, las guías de manejo de fibrilación auricular diferencian en cuanto a la necesidad de anticoagulación, según la etiología entre fibrilación auricular valvular y no valvular.

Resultados del tratamiento quirúrgico

La falla en la respuesta al tratamiento médico farmacológico ha impulsado a los grupos quirúrgicos a desarrollar diferentes técnicas en el tratamiento no farmacológico de esta entidad. El trabajo de Cox et al. demostró la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico exitoso de la fibrilación auricular, mediante la interrupción de los múltiples circuitos auriculares de reentrada, uno de los principales mecanismos fisiopatológicos propuestos como causa de fibri-

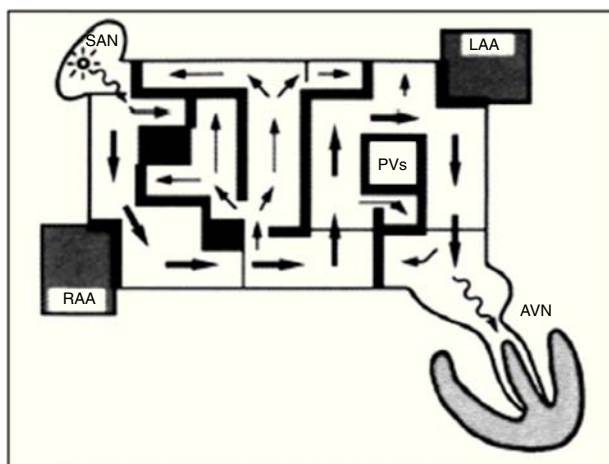


Figura 2 Esquema de la cirugía de laberinto para la técnica de corte y sutura ("Maze").

lación auricular. Con esta técnica quirúrgica, conocida como cirugía de laberinto (Maze), realizada a través de la técnica de corte y sutura, combinada con segmentos de crioablación, se ha logrado curar la fibrilación auricular hasta en el 95% de los casos (figs. 2 y 3)⁵⁻⁷. Infortunadamente, el uso de esta técnica no se ha expandido lo suficiente en el mundo debido a su complejidad y a que no es fácilmente reproducible y aumenta significativamente el tiempo del *bypass* cardiopulmonar. La investigación actual se enfoca

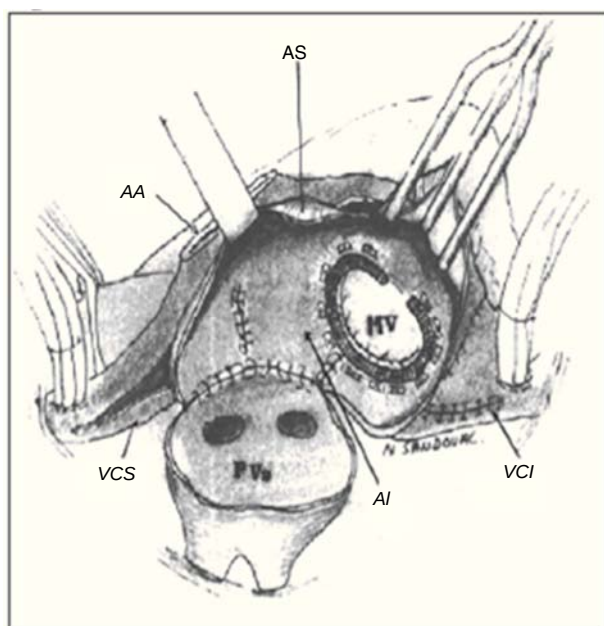


Figura 3 Cirugía de maze III. Representación esquemática de la cirugía de laberinto (Maze). Se aprecia la canulación bicava, las incisiones en vena cava superior e inferior (VCS, VCI), la sección del apéndice atrial derecho (AA), la incisión del septum interauricular (AS), la aurícula izquierda (AI) y la válvula mitral, sobre la que se ha colocado un anillo (MV). Adaptada de: Sandoval N., *Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular*. En: Franco, S. (Ed). *Enfermedad Valvular Cardíaca*, 1.^a ed. 2004. p. 289.

hacia el desarrollo de técnicas más simples, menos invasivas, que requieran menos tiempo adicional de circulación extracorpórea o que puedan obviar esta última y por incisiones mínimas. En simultánea, se han desarrollado fuentes alternas de energía que permiten crear los patrones de lesión auricular de manera rápida, segura y efectiva y que no impliquen la técnica de corte y sutura.

Los tres objetivos fundamentales durante la cirugía de la fibrilación auricular son:

1. Ablación de la arritmia a través de la abolición de los circuitos de reentrada.
2. Restauración de la sincronidad aurículo-ventricular, que favorece la conducción a través de las aurículas y el impulso desde el nodo sinusal al nodo AV.
3. Recuperación de la contracción auricular efectiva.

La cirugía de maze ha sufrido cambios a través de los años; el maze IV, tal como es concebido en la actualidad se considera como el "estándar de oro" en el tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular, con una tasa de curación cercana al 98% en manos experimentadas (fig. 3, tabla 1). El procedimiento de maze o cirugía de laberinto para fibrilación auricular, asociado a cirugía valvular mitral, ha demostrado excelentes resultados en la curación de la fibrilación auricular. Sus beneficios a largo plazo son óptimos en cuanto a la recuperación de la actividad atrial y el mantenimiento del ritmo sinusal. Con esta técnica se conserva la función atrial izquierda y derecha en cerca del 90% de los pacientes⁷.

En un intento por realizar un procedimiento más simple, que consuma menos tiempo y que potencialmente disminuya la necesidad de *bypass* cardiopulmonar, se han desarrollado los procedimientos maze parcial, que generalmente se practican sobre la aurícula izquierda, donde el foco principal de tratamiento está dirigido al aislamiento de las cuatro venas pulmonares y del apéndice atrial izquierdo. En estos intentos se han desarrollado varias fuentes de energía, las cuales pretenden disminuir el tiempo operatorio y generar lesiones transmurales que curen la fibrilación auricular. Se presentan resultados de la técnica de maze parcial, con el porcentaje de éxito en la recuperación del ritmo sinusal (tabla 2).

Los resultados tempranos de estas series han generado un avance muy importante en el desarrollo de la cirugía para fibrilación atrial. Mediante el uso de diversas fuentes de energía, se ha demostrado la posibilidad de efectuar procedimientos menos complejos, que sean fácilmente reproducibles y que además se pueden combinar con procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de enfermedad estructural cardíaca. Estos resultados se han conseguido con un incremento mínimo en el tiempo total de circulación extracorpórea y con baja frecuencia de complicaciones relacionadas. Los resultados a corto y largo plazo estimulan a continuar con la técnica, pues se obtiene un porcentaje de éxito variable, entre el 60 – 80% en la curación de la fibrilación atrial. La fuente ideal de energía deberá ser rápida, de fácil disponibilidad, que genere lesión transmural, que no dañe los tejidos adyacentes y que pueda llegar a ser usada sin circulación extracorpórea y a través de cirugía mínimamente invasiva⁸⁻¹⁰.

Tabla 1 Resultados de la cirugía de maze III

Autor	Año	Seguim	No. Pac.	Maze III	Cx A%	SIN%	FAD	FAI	MORT
Cox	1996	3M-8.5A	178	118	17%	93-10	94%	98%	2,2%
Cox	1998	3M-10A	201	155	16%	96%	93%	99%	2,2%
Sandoval	1996	3A	21	21	90%	90%	71%	89%	4,3%
Kosakaj ^a	1995	2A	101	101	100%	84%	72%	80%	2,0%
Kobayashi ^b	1998	5A	220/61	61	100%	90%			1,8%
Ad N ^c	2002	4A	53	53	100%	98%			3,8%
Bando	2002	7A	258	258	100%	85%			2,0%

Adaptada de: Sandoval N. Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular. En: Franco, S.(Ed) Enfermedad Valvular Cardíaca, 1.^a ed. 2004 p. 289.

Se nota que cuando la cirugía de Maze es usada en el 100% de pacientes con enfermedad mitral, las posibilidades de curación disminuyen. La Serie de Kobayashi en pacientes seleccionados muestra el 90% de curación, en grupo seleccionado.

Cx A: Cirugía asociada. SIN: Sinusal. FAD: Función aurícula derecha. FAI: Función aurícula izquierda. MORT: Mortalidad.

^a No seleccionados

^b Seleccionados

^c FA paroxística y crónica

Tabla 2 Porcentaje de recuperación del ritmo sinusal según autor y fuente de energía usada

Autor	año	n	Tipo de Lesión	Porcentaje de recuperación ritmo sinusal
Kondo	2003	31	Crioablación, RF	79,3
Kress	2002	23	RF	86
Wellens	2002	30	RF	65
Guden	2002	23	RF	81
Benussi	2002	132	RF	77
Deneke	2002	21	RF	82
Mohr	2002	234	RF	81,1
Knaut	2002	105	Microondas	61
Pasic	2001	48	RF	92

RF: radiofrecuencia.

Fuentes de energía

Radiofrecuencia

La radiofrecuencia usa una fuente de energía que alterna entre 350 kHz y 1 MHz, cuyo fin es generar una lesión térmica. En la actualidad existe suficiente experiencia acumulada gracias a las técnicas de ablación percutánea que usan radiofrecuencia en el tratamiento de las arritmias cardíacas. Este conocimiento ha llevado a desarrollar varios catéteres de energía de radiofrecuencia que son útiles en la cirugía cardíaca abierta, especialmente en combinación con procedimientos sobre la válvula mitral. Estos dispositivos pueden emplearse en el endocardio o en el epicardio y permiten ser colocados de manera directa sobre el sitio deseado, con el fin de crear lesiones transmurales que bloqueen los estímulos eléctricos anómalos.

La mayoría de los procedimientos de ablación por radiofrecuencia utilizan sistemas unipolares o monopolares que se combinan con irrigación dirigida, con el fin de aumentar la penetrabilidad al tejido y disminuir el daño en los tejidos vecinos. En estos sistemas el catéter entra en contacto con el tejido atrial y la energía es liberada durante un tiempo definido y con un recorrido fácilmente determinado y controlado por el cirujano. Los sistemas unipolares poseen una cantidad de limitaciones que están en relación

con la naturaleza de la energía que se libera y la poca posibilidad de generar una lesión transmural (objetivo final de la ablación). La temperatura local puede exceder 100 grados centígrados, lo cual lleva a daño local del endotelio, que de algún modo pudiera convertir la superficie en trombogénica. El calor puede ser conducido a través de tejidos vecinos y generar daño de las estructuras vecinas a distancia (esófago y arterias coronarias). Se han descrito lesiones esofágicas con el uso de la radiofrecuencia seca, algo que no sucede con los dispositivos de radiofrecuencia irrigada, en los que la temperatura que se irradia así como la irradiación del calor disminuyen de manera sustancial y por tanto se minimiza la posibilidad de daño de estructuras adyacentes. La aplicación de la energía deberá ser uniforme, constante y continua, con el fin de crear lesiones definidas que no dejen espacio de tejido sano entre ellas.

Los dispositivos bipolares liberan energía de manera más constante y evitan la transmisión de calor a los tejidos vecinos. Estos mismos dispositivos pueden usarse en el epicardio y en pacientes con fibrilación auricular aislada o que son sometidos a cirugía cardíaca sin necesidad de circulación extracorpórea, a través de la aplicación de estos en las cuatro venas pulmonares durante cirugía de revascularización miocárdica con técnica fuera de circulación extracorpórea.

Uno de estos dispositivos, disponible en nuestro medio, con el cual se puede graduar la liberación de la energía

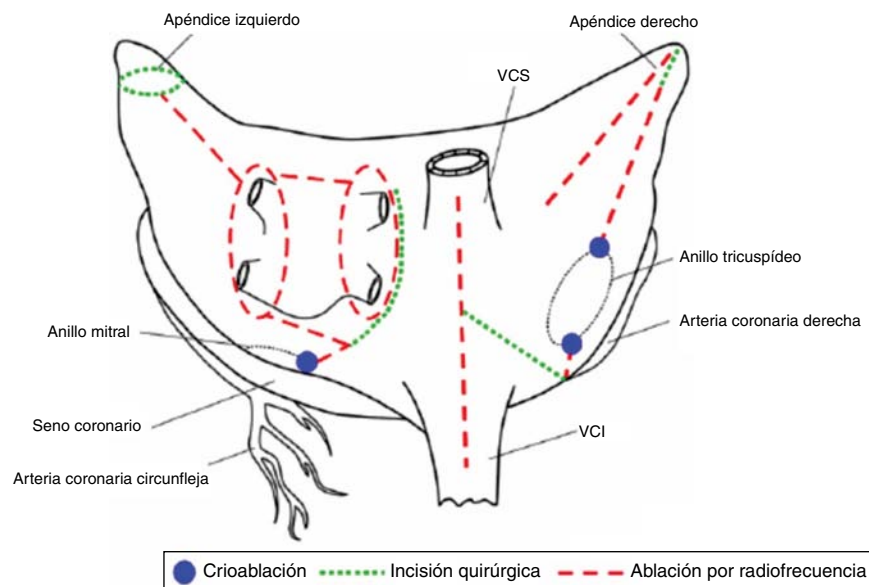


Figura 4 Líneas de radiofrecuencia. Técnica biatrial de maze IV, derecho e izquierdo, en la que se combina corte, sutura y radiofrecuencia bipolar irrigada.

según la densidad del tejido, utiliza un catéter de ablación a través de un sistema monopolar irrigado, el cual tiene la ventaja de evitar la transmisión del calor a las estructuras vecinas, impedir el daño de tejidos circundantes y generar transmuralidad gracias a que su sistema de irrigación controlado disminuye el calor y la impedancia y por consiguiente, permite una mayor penetración al tejido. Este dispositivo es maleable, con lo cual se accede fácilmente a las cavidades cardíacas. La máquina viene con un contador de tiempo que permite definir la duración de la ablación en cada territorio¹¹⁻¹³.

En casos de cirugía de ablación aislada o combinada con cirugía valvular, se puede usar el sistema bipolar y realizar la ablación con el uso de circulación extracorpórea o sin esta, rodeando las cuatro venas pulmonares. De la misma forma se puede realizar cirugía de revascularización miocárdica fuera de circulación extracorpórea más ablación epicárdica bipolar sin bomba. En casos de cirugías combinadas, las cuales constituyen la mayoría de procedimientos, la técnica de la ablación se realiza durante el acto operatorio, a través de la misma incisión usada para el reparo o reemplazo de la válvula mitral. En estas cirugías hay dos modalidades, la primera es realizar maze IV biatrial, siguiendo las líneas de ablación derechas e izquierdas descritas por Cox, y combinar corte y sutura con la radiofrecuencia, tal como se muestra en la *fig. 4*.

Gracias a los conceptos desarrollados por varios grupos y a la investigación de la generación de fibrilación auricular en el tejido de las venas pulmonares se ha simplificado la técnica y se aplica el concepto de maze parcial o izquierdo, mejor conocido como aislamiento de venas pulmonares, el cual combina diferentes líneas de ablación en la aurícula izquierda, el apéndice atrial, la base de la aurícula y el anillo mitral. La técnica de mayor uso en el momento es el aislamiento de venas pulmonares, que se puede llevar a cabo de manera global rodeando las cuatro venas pulmonares,

o parcial haciendo dos bloques independientes para cada segmento de venas pulmonares (derecha e izquierda). Esta técnica disminuye aún más el tiempo requerido para la ablación, sin sacrificar el éxito de los resultados y sin generar morbilidad adicional para el paciente (*fig. 5*).

Con el maze parcial (o izquierdo) se presentan complicaciones como taquiarritmias generadas en el lado derecho, entre las que el *flutter* atrial es la de mayor importancia; se ha descrito su presencia hasta en el 10% de los pacientes sometidos a maze izquierdo^{14,15}.

Críotermia

La crioablación se hace con óxido nitroso, el cual se transmite a través de un dispositivo que se aplica a la aurícula a

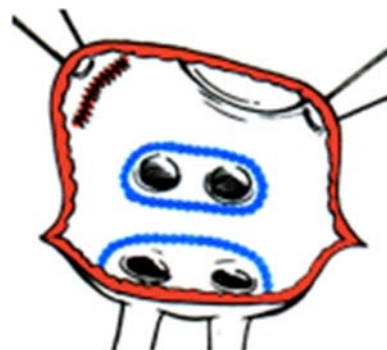


Figura 5 Atriotomía izquierda para la realización de la cirugía de ablación de venas pulmonares. Se aprecian las líneas de ablación, las cuales pueden hacerse de manera individual, rodeando las venas pulmonares derechas e izquierdas en forma aislada, o creando una lesión circunferencial total que abarca las cuatro venas pulmonares (box type lesion).

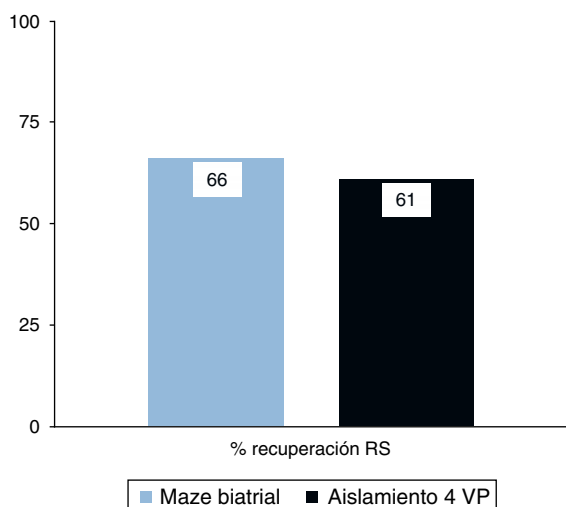


Figura 6 Porcentaje de recuperación del ritmo sinusal comparando técnica biatrial completa o maze biatrial frente al aislamiento de las cuatro venas pulmonares (4 VP).

una temperatura de menos 60 grados centígrados, durante dos minutos, con el fin de producir lesiones transmurales que bloqueen la conducción atrial. Una de las ventajas de esta técnica es que no existe vaporización del tejido y no hay daño endotelial, ya que después de la aplicación del crío, el tejido permanece liso y sin lesiones macroscópicas evidentes. Cox et al. fueron los primeros en implementar esta técnica en el tratamiento de la cirugía de fibrilación auricular y permanece como un componente muy importante de procedimiento convencional de maze; puede usarse de manera aislada o se puede combinar con técnicas de radiofrecuencia, corte y sutura.

Se han desarrollado y probado otras fuentes de energía como el láser, el ultrasonido de alta intensidad y la radiofrecuencia monopolar, pero los resultados en la ablación de la fibrilación auricular no han sido los esperados y han sido superados de manera amplia con las técnicas de radiofrecuencia bipolar irrigada, razón por la cual han caído en desuso.

Como se mencionó, la técnica más difundida en los grupos quirúrgicos es la ablación de las venas pulmonares, mediante el uso de radiofrecuencia bipolar irrigada o a través de crioterapia; la técnica más usada y más simple se basa en la ablación circunferencial de las cuatro venas pulmonares, siempre asociada al cierre de la aurícula izquierda (con sutura endomiocárdica o con dispositivos epicárdicos de cierre atrial), que se realizan en forma concomitante con el tratamiento de la valvulopatía respectiva. Otros grupos practican la técnica de maze biatrial, en la cual se requiere atriotomía izquierda y derecha, lesiones más complejas con líneas de ablación al anillo mitral y tricuspídeo y generalmente uso de dispositivos combinados, técnica que aumenta significativamente el tiempo de circulación extracorpórea, la posibilidad de complicaciones, el bloqueo AV completo y el costo total del procedimiento. Adicionalmente, según estudios aleatorizados recientes no ha demostrado mayor recuperación del ritmo sinusal a largo plazo, frente a la técnica de ablación de las cuatro venas pulmonares¹⁵ (fig. 6).

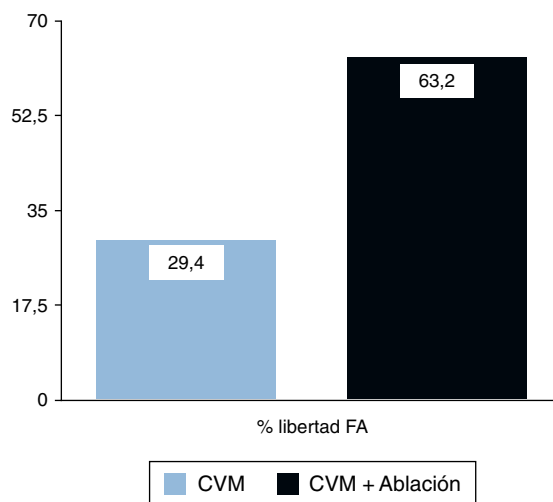


Figura 7 Porcentaje de libertad de fibrilación atrial, a un año de seguimiento, cuando se compara cirugía valvular mitral aislada (CVM), frente a CVM más aislamiento de venas pulmonares (CVM + ablación).

En un paciente que se halla en fibrilación auricular permanente, la adición de un procedimiento de ablación durante cirugía valvular mitral, reduce significativamente la fibrilación auricular postquirúrgica. En otras palabras, la posibilidad de recuperar el ritmo sinusal es más del doble cuando se adiciona la técnica de ablación al procedimiento de reparo o reemplazo de la válvula mitral. (fig. 7). Hay estudios que reportan menor incidencia de fibrilación auricular postquirúrgica, pero al parecer no impactan la supervivencia ni los eventos adversos mayores en el seguimiento a un año, mientras que sí se duplica la posibilidad de requerir un marcapasos definitivo. Hoy nuestra conducta quirúrgica es realizar de manera concomitante en el paciente valvular mitral, la cirugía prevista sobre la válvula y la ablación bipolar irrigada, tipo aislamiento de las 4 venas pulmonares, con una tasa de éxito que sobrepasa el 62% en el seguimiento a 1 año. Se necesita seguimiento a más largo plazo y sistemas de monitorización de larga data (monitorización Holter de frecuencia cardíaca continua de 7 días) que puedan corroborar la persistencia del ritmo sinusal en los pacientes sometidos a ablación quirúrgica¹⁶.

Conclusiones

En definitiva, la fibrilación atrial es una patología que atenta contra la vida, tanto como factor predictor independiente de mortalidad como de morbilidad aislada. Por sí misma, puede duplicar el riesgo de muerte en una población de iguales características cuando se comparan individuos con y sin fibrilación auricular. Asociado a esto, la posibilidad de desarrollar eventos tromboembólicos al sistema nervioso central, convierte a la fibrilación auricular en una de las principales causas aisladas de ataque cerebro-vascular; uno de cada seis pacientes con ataque cerebro-vascular tiene como origen de su problema una fibrilación auricular. Aunado a lo anterior, la incidencia de fibrilación auricular

en la población general, que puede ser del 1%, asciende hasta el 10% entre la séptima y octava décadas de la vida, convirtiéndose en un problema de salud pública global. Cuando se presentan anomalías estructurales del corazón, patología valvular izquierda, enfermedad coronaria o hipertensión arterial esta incidencia es mucho mayor que la reportada en pacientes con corazones estructuralmente sanos. Tal es el caso de los pacientes con enfermedad de la válvula mitral, en quienes la asociación de fibrilación auricular y patología valvular, oscila entre el 50 y el 80%. Todos estos datos hacen que los grupos médicos y quirúrgicos de todo el mundo estén enfocados en el tratamiento, la prevención y la curación de pacientes con fibrilación auricular¹⁷.

Los avances recientes en el desarrollo de la cirugía de la fibrilación auricular, han permitido contar con procedimientos más rápidos, simples, menos invasivos y con una eficacia similar a la de la cirugía de corte y sutura. Múltiples investigadores han publicado los resultados de la cirugía parcial, sobre el lado izquierdo, utilizando diversas fuentes de energía, con el fin de realizar ablación de las vías anómalas de conducción intraauricular. Estos resultados no han sido comparados a largo plazo con la técnica convencional de maze IV; sin embargo, los resultados obtenidos con las diferentes técnicas a corto y mediano plazo, hacen de esta cirugía y de las diferentes fuentes de energía, herramientas fundamentales y definitivas en el tratamiento de la fibrilación auricular.

De otro lado, algunos de los criterios en la no recuperación del ritmo sinusal bajo tratamiento médico son: tamaño de la aurícula izquierda > 50 mm, duración de la fibrilación auricular mayor a 12 meses, falla cardíaca congestiva (clase funcional NYHA III - IV), función ventricular izquierda (FE < 30%) y síndrome del nodo sinusal enfermo, número de cardioversiones previas (> 3)¹⁸. De igual manera se debe conocer que existen criterios clínicos preoperatorios, tales como el aumento del tamaño de la aurícula izquierda (> 60 mm), el tamaño de la onda F (< 1 mm), la duración o cronicidad de la fibrilación auricular (> 10 años), el índice cardiotorácico (mayor de 70%), la edad avanzada (mayor de 70 años) y la enfermedad coronaria concomitante, que son predictores en la falla de la recuperación del ritmo sinusal luego de la cirugía antiaritmica.

Los futuros avances en el entendimiento de la fisiopatología de la fibrilación auricular, así como en la selección individual de pacientes a través de técnicas de mapeo intraauricular avanzadas, permitirán hacer una mejor selección de pacientes y optimizar los porcentajes de curación de la fibrilación auricular. La utilidad de fuentes de energía que facilitan la técnica de maze parcial o el aislamiento de las cuatro venas pulmonares, está bien documentada; es una técnica segura y eficaz y permite adicionar esta cirugía en procedimientos concomitantes que impliquen el reemplazo o preparo de la válvula mitral, con tan solo 10 a 20 minutos en promedio de tiempo extra de pinzamiento aórtico y circulación extracorpórea. Estas tecnologías admiten en la actualidad realizar estos mismos procedimientos con el corazón batiendo y por vía epicárdica, e igualmente, en el momento actual, pueden llevarse a cabo a través de pequeñas incisiones.

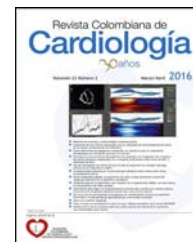
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071-104.
2. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528-606.
3. Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:2210-7.
4. Knaut M, Tugtekin SM, Spitzer S, et al. Combined atrial fibrillation and mitral valve surgery using microwave technology. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;14:226-31.
5. Sundt TM, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 1997;15:739-48.
6. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure [comment]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:569-83.
7. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12:25-9.
8. Benussi S, Nascimbene S, Agricola E, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation using the epicardial radiofrequency approach: mid-term results and risk analysis. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1050-6.
9. Deneke T, Khargi K, Grewe PH, et al. Left atrial versus bi-atrial Maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery: safety and efficacy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1644-50.
10. Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:919-27.
11. Pasic M, Bergs P, Muller P, et al. Intraoperative radiofrequency maze ablation for atrial fibrillation: the Berlin modification. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1484-90.
12. Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1939-43.
13. Sie HT, Beukema WP, Misier AR, et al. Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery [comment]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:249-56.
14. Ad N, Henry L, Massimiano P, et al. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:170-80.
15. Bogachev-Prokophiev A, Zheleznev S, Romanov A, et al. Ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery: 1-year results through continuous subcutaneous monitoring. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:37-41.

16. Gillinov M, Gelijns A, Parides M, et al., for the CTNS investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399–409.
17. Gillinov M, Soltesz E. Surgical treatment of atrial fibrillation: today's questions and answers. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;25:197–205.
18. Lee R, McCarthy PM, Wang EC, et al. Midterm survival in patients treated for atrial fibrillation: a propensity-matched comparison to patients without a history of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:1341–51.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Fibrilación auricular y poblaciones especiales**Atrial fibrillation and special populations**

Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal^{a,b,c,d}, Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,e,f},
Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,b,c}, Juan Carlos Díaz-Martínez^{a,b,c},
William Uribe-Arango^{a,b,c,f} y Mauricio Duque-Ramírez^{a,b,c,*}

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Clínica CES, CES Cardiología, Medellín, Colombia

^c Electrofisiología Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^d Clínica del Rosario, Medellín, Colombia

^e Clínica Somer, Rionegro, Colombia

^f Centros Especializados de San Vicente Fundación, Medellín y Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016

Fibrilación auricular y miocardiopatía hipertrófica**Epidemiología**

La miocardiopatía hipertrófica afecta cerca del 0,2% de la población general y es una de las principales causas de muerte súbita cardíaca. La fibrilación auricular ocurre en una frecuencia cuatro a seis veces mayor en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica que en la población general, con una incidencia anual cercana al 2% y prevalencias entre el 18 al 28%¹. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica y dispositivos de estimulación cardíaca, la incidencia de fibrilación auricular de *novo* es del 53%².

Fisiopatología

La dilatación y remodelación atriales son hallazgos frecuentes en la miocardiopatía hipertrófica. La disfunción diastólica, el incremento en las presiones de llenado, los fenómenos relacionados con la miopatía atrial, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, la insuficiencia mitral y la coexistencia de factores como la hipertensión arterial son circunstancias que pueden explicar la coexistencia frecuente de las entidades¹.

Implicaciones

La fibrilación auricular en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica se asocia con aumento de la mortalidad total o aquella relacionada con falla cardíaca, aumento del riesgo de ataque cerebrovascular y discapacidad funcional³. De manera independiente, constituye un predictor de mortalidad^{3,4}. La incidencia de ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular y miocardiopatía hipertrófica puede ser del 1% anual⁵ y es ocho veces más común en pacientes con fibrilación auricular comparados con aquellos en ritmo sinusal (21 vs. 2,6%)³. Un metaanálisis reciente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.027>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

revela una incidencia de embolia de 3,75% por 100 pacientes año⁶.

Conducta terapéutica¹

Una revisión reciente plantea respuestas a interrogantes comunes en pacientes con fibrilación auricular y miocardiopatía hipertrófica. Se resumen a continuación:

Tamización en pacientes asintomáticos: dada la incidencia y prevalencia elevadas de la entidad, las guías americanas⁷ y europeas⁸ recomiendan monitorización Holter en pacientes asintomáticos.

- AHA/ACC 2011: Holter 24 h (recomendación IIb).
- ESC 2014: Holter 48 h cada 6 a 12 meses si el diámetro de la aurícula izquierda es ≥ 45 mm (recomendación IIa).

Evaluación de pacientes con palpitaciones: las palpitaciones o taquicardia no documentadas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica debe llevar prontamente a la realización de pruebas diagnósticas que permitan demostrar la presencia de arritmias.

- AHA/ACC 2011: Holter 24 h (recomendación I).
- ESC 2014: Holter 48 h (recomendación I); en pacientes con palpitaciones frecuentes podría considerarse el implante de un monitor de eventos (recomendación IIb).

Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y miocardiopatía hipertrófica: dado el alto riesgo de cardioembolia así como la comorbilidad y mortalidad relacionadas con el mismo, ambas guías coinciden en sugerir la anticoagulación para estos pacientes. En vista de que los puntajes para evaluación del riesgo no han sido validados en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, la decisión de anticoagulación no debe basarse en un puntaje de riesgo sino en la documentación de la arritmia. Análisis retrospectivos de pacientes con miocardiopatía hipertrófica en quienes se evaluó el desempeño del CHA₂DS₂-VASc mostraron que no provee una estratificación adecuada del riesgo, con tasas de embolia cercanas al 10% en pacientes con puntajes de 0⁹. Modelos predictivos han encontrado relación con factores como el diámetro de la aurícula izquierda, la edad, la clase funcional de la NYHA, la presencia de enfermedad vascular y el grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo⁹.

- AHA/ACC 2011: Anticoagulación en todos los pacientes (recomendación IC).
- ESC 2014: Anticoagulación en todos los pacientes (recomendación IB).
 - *Selección del anticoagulante:* la evidencia que avala el uso de anticoagulación en fibrilación auricular y miocardiopatía hipertrófica es escasa, pero muestra una disminución del riesgo de cardioembolia (RRR 54,8%) en los pacientes que utilizan warfarina^{6,9}. Dado que no existe evidencia con el uso de los nuevos anticoagulantes, la sugerencia de ambas guías es utilizar warfarina. Plantean la alternativa de anticoagulantes directos en caso de imposibilidad del uso de antagonistas de la vitamina K o rechazo del paciente.

- AHA/ACC 2011: warfarina con INR 2,0 y 3,0 (recomendación IC).
- ESC 2014: warfarina con INR 2,0 y 3,0 (recomendación IB).
 - *Selección del antiarrítmico:* la evidencia que fundamenta el uso de antiarrítmicos es escasa^{6,10}. Si se plantea una estrategia para el control de la frecuencia cardíaca los bloqueadores beta, el verapamilo o el diltiazem ((recomendación IC) son las alternativas iniciales, seguidas de la ablación del His y el implante de marcapaso en caso de respuesta insuficiente (recomendación IIa). Si se decide una estrategia para el control del ritmo, la amiodarona constituye la alternativa predilecta seguida por la disopiramida (recomendación IIaB). Como opciones adicionales están sotalol, dofetilida o dronedarona (recomendación IIbC).

Papel de la ablación percutánea de la fibrilación auricular en miocardiopatía hipertrófica: la ablación de venas pulmonares en pacientes con miocardiopatía hipertrófica ha mostrado resultados satisfactorios y superiores al tratamiento farmacológico, aunque con tasas de recurrencia mayores que en la población general. Dos revisiones sistemáticas recientes concluyen que la tasa de recurrencia, así como la necesidad de procedimientos adicionales y de antiarrítmicos es mayor respecto a la población convencional^{11,12}. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica apical la eficacia es ligeramente menor en comparación con la miocardiopatía hipertrófica septal¹³.

- AHA/ACC 2011: considerar ablación en pacientes sintomáticos, sin dilatación atrial y refractarios al tratamiento farmacológico (recomendación IIa).
- ESC 2014: considerar ablación en pacientes sintomáticos y refractarios al tratamiento farmacológico (recomendación IIa).

Fibrilación auricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White

Epidemiología

La fibrilación auricular paroxística puede presentarse hasta en un tercio de pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)¹⁴. La forma de presentación varía desde episodios de taquicardia autolimitada hasta eventos de muerte súbita. Es importante resaltar que a pesar de la distinción entre pacientes sintomáticos y asintomáticos para definir el manejo, algunos autores sugieren que el pronóstico depende de propiedades electrofisiológicas intrínsecas de la vía accesorio más allá de los síntomas¹⁵.

Fisiopatología

Se han planteado varios mecanismos para explicar la aparición de fibrilación auricular paroxística en pacientes con WPW: vulnerabilidad atrial, degeneración espontánea de la taquicardia recíproca en fibrilación auricular, las propiedades eléctricas de la vía accesorio, los efectos de la vía accesorio sobre la estructura atrial, entre otros^{14,16}. El aumento en los períodos refractarios y la disminución de la

dispersión de la refractariedad en el tejido auricular posterior a la ablación de la vía accesoria avalan un papel determinante de la denominada vulnerabilidad atrial¹⁷.

Implicaciones

Las vías accesorias carecen, en términos generales, de las propiedades de conducción decremental del nodo aurículo-ventricular. La conducción anterógrada de la fibrilación auricular por una vía accesoria puede llevar a una respuesta ventricular rápida y degenera en fibrilación ventricular. La preexcitación intermitente y la pérdida abrupta de esta durante una prueba de esfuerzo son considerados marcadores de bajo riesgo. Por el contrario, la fibrilación auricular maligna (aquella con un intervalo RR más corto < 250 ms) es un predictor desfavorable y se ha observado hasta entre el 0 y el 9% de los pacientes; hasta en un 2% de los mismos se ha presentado fibrilación ventricular⁸. El riesgo de muerte súbita cardíaca en 10 años oscila entre 0,15-0,24%^{18,19}. La ablación de la vía accesoria tiene una eficacia mayor al 95% y una tasa de complicaciones menor del 1%; a largo plazo se asocia con disminución significativa del riesgo de muerte súbita arrítmica, aunque también con una incidencia de fibrilación auricular similar o ligeramente mayor respecto a la población general^{20,21}.

Conducta terapéutica

Manejo arritmia

- Farmacológico:

1. En pacientes con WPW y fibrilación auricular que no desean o no son candidatos para la ablación, la propafenona o la flecainida serían las alternativas de elección si no existe cardiopatía estructural o isquemia (recomendación IIa, nivel de evidencia B). Dofetilida o sotalol podrían ser alternativas adicionales (recomendación IIb, nivel de evidencia B). La amiodarona no es la alternativa más adecuada (recomendación IIb, nivel de evidencia C)¹⁹.
2. En pacientes con WPW y fibrilación auricular sin compromiso hemodinámico, la terapia de elección sería procainamida o ibutilide pero no están disponibles en nuestro medio de manera rutinaria. Los demás antiarrítmicos en general tienen un riesgo potencial de entretener la conducción por el nodo aurículo-ventricular y favorecer la conducción por la vía accesoria, de modo que no se sugiere su uso (recomendación I, nivel de evidencia C)¹⁹.
3. No se recomienda el uso de amiodarona intravenosa (IV), digoxina IV, beta-bloqueadores IV o beta-bloqueadores, verapamilo y diltiazem por vía oral dado que pueden ser potencialmente peligrosos (recomendación III, nivel de evidencia C)¹⁹.

- No farmacológico

1. En pacientes con fibrilación auricular y WPW con inestabilidad hemodinámica debe realizarse una cardioversión eléctrica (recomendación I, nivel de evidencia B)¹⁹.
2. En pacientes con una vía accesoria anterógrada con un evento previo de muerte súbita o síncope con/sin

fibrilación auricular documentada la ablación de la vía accesoria es la terapia más apropiada (recomendación I, nivel de evidencia B)¹⁹.

3. En pacientes con una vía accesoria anterógrada con fibrilación auricular documentada la ablación de la vía accesoria es la terapia más apropiada (recomendación I, nivel de evidencia B)¹⁹.
4. En pacientes sintomáticos, con una vía accesoria anterógrada sin fibrilación auricular documentada, se recomienda hacer un estudio electrofisiológico para estratificar el riesgo y realizar la ablación (recomendación I, nivel de evidencia B)¹⁹.
5. En pacientes asintomáticos, con hallazgo incidental de WPW, es razonable hacer estudio electrofisiológico para estratificar el riesgo y realizar la ablación (recomendación IIa, nivel de evidencia B)¹⁹.

Anticoagulación

1. El riesgo de cardioembolia en pacientes con WPW y fibrilación auricular no se ha estudiado de manera sistemática. Dado que usualmente es una población joven y sin comorbilidades, el riesgo es bajo y no requieren anticoagulación a largo plazo. Las escalas de riesgo de embolia no han sido validadas en esta población. El juicio clínico debe primar para definir las conductas terapéuticas de manera individual.

Fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca

Epidemiología

La fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca es un evento frecuente que conlleva implicaciones pronósticas significativas. La incidencia varía entre el 15 al 60% de acuerdo con el tipo de intervención: entre el 11 y 24% en trasplante, 15 al 40% en cirugía de revascularización, 37 al 50% en cirugía valvular y hasta el 60% en pacientes con cirugía combinada de revascularización y valvular²²⁻²⁴. Existe una variación de la incidencia de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca de acuerdo con la región geográfica evaluada, con valores cercanos al 33% en Estados Unidos o Europa y del 17% en Suramérica^{24,25}.

Fisiopatología

La fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca se explica por un mecanismo multicausal, con factores transitorios facilitadores y estructurales proarrítmicos: la inflamación ocupa un papel preponderante y el pico de incidencia de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca al segundo día de la cirugía coincide con el aumento de la proteína C reactiva²⁴. La activación simpática y el estrés oxidativo tienen papeles preponderantes. Las alteraciones electrolíticas, el trauma quirúrgico, la pericarditis, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los cambios hemodinámicos, entre otros, contribuyen al proceso. Pero también existen factores que predisponen, como cardiopatía estructural, enfermedad valvular mitral, disfunción ventricular, fenómenos de

remodelación, cambios en los canales iónicos y composición de la matriz extracelular. Entre los factores clínicos que influyen para la aparición de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca están la edad, la hipertensión arterial, la falla cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica e incluso los puntajes elevados en el CHADS₂ o el CHA₂DS₂-VASc²⁶.

Implicaciones

La fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca se asocia con aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, tanto temprano (30 días; 2 a 4 veces) como tardío (un año; HR 1,3 con IC95% 1,1-1,6)²⁷. Se ha relacionado con aumento en el riesgo de falla cardíaca, disfunción renal, infección, necesidad de reintervención o de vasopresores, readmisión a UCI, entre otros. Sin embargo, varios de los desenlaces podrían explicarse por el perfil de comorbilidad de la población y pueden constituirse en factores de confusión perdiendo peso en la asociación con los análisis multivariados²².

Varios estudios reportan un aumento de la mortalidad temprana entre el 2 al 7%^{22,28-30} e incluso aumento en la mortalidad a un año³¹. Adicionalmente, se ha encontrado asociación con aumento de la estancia hospitalaria y costos en la atención²².

Conducta terapéutica

Los objetivos que rigen la terapia para el paciente con fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca debe centrarse en cuatro situaciones fundamentales³² (fig. 1).

- Modificar factores desencadenantes y perpetuadores
- Controlar la respuesta ventricular y/o el ritmo
- Definir el riesgo de embolia y sangrado e iniciar la anticoagulación
- Establecer necesidades de seguimiento y duración de terapia antiarrítmica y anticoagulación

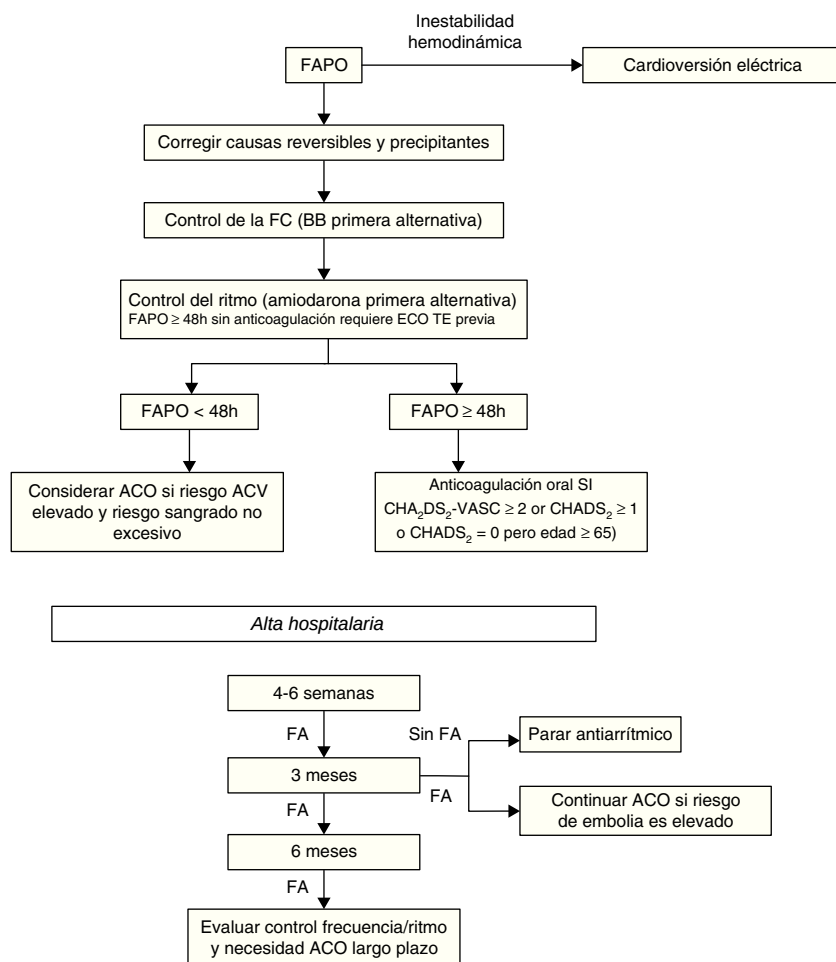


Figura 1 Algoritmo propuesto para el manejo de la fibrilación auricular en el posoperatorio de cirugía cardíaca. Modificado de: Ha et al³². FAPO: fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca; BB: bloqueadores beta; ACO: anticoagulación oral; ACV: ataque cerebro-vascular; FA: fibrilación auricular.

Intervenciones que modulan los fenómenos inflamatorios y la oxidación

- **Estatinas:** múltiples estudios han evaluado el uso de estas para modificar los desenlaces en el postoperatorio de cirugía cardíaca; una revisión reciente de Cochrane (la mayoría de pacientes en cirugía de revascularización) demuestra que la terapia previa con estatinas disminuye hasta un 46% el riesgo de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca (OR 0,54, IC95% 0,43; 0,67)³³ además de disminuir la estancia en UCI y la estancia hospitalaria.

Recomendación: la evidencia actual no avala el uso rutinario de la intervención para la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

- **Ácidos grasos:** el estudio OPERA³⁴ y un meta análisis³⁵ posterior, concuerdan en afirmar que no existe evidencia consistente entre la administración de ácidos grasos omega 3 y la reducción en la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Recomendación: la evidencia actual no apoya el uso rutinario de la intervención para la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

- **Colchicina:** el estudio COPPS evaluó la colchicina como alternativa para modular la inflamación y la pericarditis. La administración de colchicina 1,0 mg VO cada 12 horas al tercer día postoperatorio seguida por dosis de 0,5 mg cada 12 horas por un mes (≥ 70 kg), se asoció con una reducción del riesgo relativo de 45% en la incidencia de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca a los 30 días del postoperatorio, con disminución de la estancia hospitalaria³⁶. Sin embargo el COPPS-2 no demostró el beneficio de la colchicina en la reducción de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca³⁷.

Recomendación: la evidencia actual no avala el uso rutinario de la intervención para la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

- **Esteroides:** múltiples estudios han evaluado el papel de los esteroides en la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Varios trabajos demostraron la reducción en la incidencia de la arritmia, pero no encontraron una modificación significativa en desenlaces como mortalidad. Halonen et al. demostraron la disminución de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca con la administración de hidrocortisona. Por su parte, Whitlock et al. evaluaron la evidencia en el 2008 con un metanálisis que suma más de 3.000 pacientes y concluyeron que los esteroides disminuyen la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca (RR 0,71, IC95% 0,59-0,87) con una tendencia a la reducción en la mortalidad. Un metaanálisis posterior de Cochrane en el 2011 en pacientes sometidos a cirugía de revascularización, muestra una disminución en la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca pero no evidencia impacto en otros desenlaces importantes³⁸. El estudio DECS evaluó el efecto de la administración de dexametasona en casi 4.500 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y no encontró impacto favorable en eventos adversos mayores³⁹. Al evaluar específicamente la presencia de fibrilación auricular, concluyeron que la dexametasona no disminuye la incidencia

de esta en el postoperatorio de cirugía cardíaca (RR 0,94, IC95% 0,87-1,02, $p = 0,14$)⁴⁰. Vale resaltar que los autores llaman la atención dado el aumento del riesgo de reintervención (toracotomía) en pacientes a quienes se les administró dexametasona⁴¹.

Recomendación: la evidencia actual no apoya el uso rutinario de la intervención para la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

AHA/ACC/HRS 2014⁴²: NR.

ESC 2010⁴³: recomendación IIb B.

Intervenciones que modulan el sustrato arrítmico y el tono simpático

- **Amiodarona:** múltiples estudios han evaluado el impacto de la administración de la amiodarona por diferentes vías (oral o endovenosa), en diversos momentos (antes y en el postoperatorio) y con dosis diferentes (dosis de carga, dosis acumulada) para la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca. La mayoría de estudios coinciden en el efecto benéfico de la medicación. La revisión más reciente de Cochrane corrobora estos datos al demostrar una reducción del 57% en la aparición de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca (OR 0,43; IC95% 0,34-0,54)⁴⁴. Chatterjee et al. en un análisis muy interesante demuestran la eficacia de la amiodarona en la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca independiente de la ruta (oral o iv) y el tiempo de administración (un día preoperatorio respecto a la administración en el posoperatorio inmediato) e incluso de la duración de la terapia cuando se administran el menos 300 mg iv como dosis de carga y una dosis total de al menos un gramo⁴⁵. Los mismos autores en el paciente sometido a cirugía de revascularización más cambio valvular sugieren la administración desde el preoperatorio. Un estudio clínico controlado publicado recientemente por los miembros del *Cardiothoracic Surgical Trials Network* (CTSN) que compara la estrategia de control de la frecuencia cardíaca (frecuencia menor de 100 latidos por minuto) vs. el control del ritmo con amiodarona y en caso de persistencia después de 48 h con cardioversión (dosis amiodarona equivalente a 3 g antes del alta y 200 mg/día o menos como dosis de mantenimiento después de la cardioversión). Los resultados del estudio no encuentran diferencias entre las estrategias en los días de estancia hospitalaria, tasa de complicaciones y la persistencia en fibrilación auricular a los 60 días después del inicio de la misma. Dados los resultados, el editorial que acompaña el artículo llama la atención acerca de la verdadera utilidad de esfuerzos importantes por mantener el ritmo sinusal como la cardioversión temprana, dado que los desenlaces evaluados a corto y mediano plazo resultan similares⁴⁶.

Recomendación: la evidencia actual sustenta la administración de amiodarona para la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Sin embargo, evidencia reciente puede dar un viraje en las recomendaciones.

AHA/ACC/HRS 2014: recomendación IIa A.

ESC 2010: recomendación IIa A

- **Bloqueadores beta (BB):** hay evidencia suficiente para avalar el uso de BB en la reducción del riesgo de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca. El inicio de la terapia en el preoperatorio parece tener mejores resultados²². Aunque no existen grandes diferencias de acuerdo con el tipo de BB⁴⁷, algunos reportes sugieren un posible mayor efecto cuando se utiliza carvedilol respecto a metoprolol⁴⁸. No se ha demostrado de manera significativa la reducción en el ataque cerebrovascular perioperatorio. El análisis de Cochrane demuestra una reducción significativa en la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca (OR 0,33; IC95% 0,26-0,43)⁴⁴.

Recomendación: la evidencia actual sustenta la administración de BB para la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

AHA/ACC/HRS 2014: recomendación I A.

ESC 2010: recomendación I A.

- **Magnesio:** un metaanálisis reciente evalúa el papel del magnesio asociado con bloqueadores beta para la disminución de las arritmias atriales en el postoperatorio de cirugía cardíaca (cirugía de revascularización) y demuestra cómo esa combinación no minimiza la incidencia de arritmias (OR 1,12, IC95% 0,86-1,47, $p=0,40$)⁴⁹. Sin embargo, en un metaanálisis de Cochrane en el que específicamente se evalúa el papel del magnesio en relación con la aparición de fibrilación auricular, demostró una reducción del 45% en pacientes tratados (OR 0,55; IC95% 0,41-0,73)⁴⁴.

Recomendación: dado el bajo costo y seguridad de la intervención, se recomienda la suplementación de magnesio previo a la cirugía para mantener niveles séricos normales.

AHA/ACC/HRS 2014: NR.

ESC 2010: NR.

- **Sotalol:** un metaanálisis del 2011 demuestra una reducción en el riesgo de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca, incluso mayor que la de bloqueadores beta, independiente del inicio previo o posterior a la cirugía (RR 0,329 con IC95% 0,236-0,459] $p < .001$)⁵⁰. De manera más reciente, una revisión de Cochrane confirma que el sotalol está relacionado con una disminución significativa en la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca (OR 0,34; IC95% 0,26-0,43)⁴⁴.

Recomendación: la evidencia actual soporta la administración de sotalol en la disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca como una alternativa secundaria al bloqueador beta y a la amiodarona.

AHA/ACC/HRS 2014: recomendación IIb B.

ESC 2010: recomendación IIa A.

- **Estimulación atrial:** con fundamento en la disminución de la extrasistolia atrial y la modificación de la dispersión de la refractariedad atrial, se han evaluado diversas estrategias de estimulación transitoria: estimulación biatrial, atrial derecha, izquierda, Bachman y triple estimulación. Fundamentalmente con la estimulación atrial derecha y la biatrial, se demuestra una reducción significativa en la aparición de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca (OR 0,47; IC95% 0,36-0,61)⁴⁴.

Recomendación: la evidencia actual soporta la estimulación atrial para disminución de la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca como una alternativa secundaria al bloqueador beta y la amiodarona en pacientes de alto riesgo. La selección del sitio de estimulación, la frecuencia programada y la duración de la intervención no están bien definidas (usualmente 3 a 5 días).

AHA/ACC/HRS 2014: NR.

ESC 2010: recomendación IIb A.

- **Pericardiotomía posterior:** esta intervención se ha relacionado con una disminución en la incidencia de fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca (OR 0,35; IC95% 0,18-0,67)⁴⁴. No es posible generalizar una recomendación y esta intervención es inherente al acto quirúrgico, no definida por el clínico.
- **Anticoagulación:** no existen estudios suficientes que respondan cuál es el mejor momento para el inicio de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca y cuál debe ser la duración de la misma. Las guías para el manejo de la fibrilación auricular sugieren iniciar warfarina con un INR objetivo entre 2,0 y 3,0 para pacientes con CHADS₂ ≥ 1 o el CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 si la fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca persiste por más de 48h, pero no especifica el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso como alternativas o terapia puente mientras se obtiene el efecto terapéutico del anticoagulante oral⁵¹. En el estudio del CTSN, se utilizó warfarina en fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca cuya duración fue de al menos 48h con heparinas de bajo peso molecular como puente. A pesar de esto se presentó una tasa relativamente alta de accidente cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria (1,1% a los 60 días)⁴⁶.

Las guías del *American College of Chest Physicians* de 2005 recomiendan continuar la anticoagulación hasta 30 días después del retorno a ritmo sinusal⁵².

Recomendación: la evidencia actual valida la administración de warfarina para la disminución del riesgo de cardioembolia en pacientes con fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca con duración ≥ 48 h. Se sugiere terapia puente con heparina o heparinas de bajo peso molecular. La duración sugerida de la anticoagulación es hasta 30 días después del retorno a sinusal.

AHA/ACC/HRS 2014: recomendación IIa B.

ESC 2010: recomendación IIa A.

- **Seguimiento:** se sugiere una estrategia de seguimiento con visitas al mes, tres y seis meses de acuerdo con la condición clínica de los pacientes en donde se evalúe: persistencia de la arritmia, eficacia de la estrategia de control de la frecuencia cardíaca y/o el ritmo así como la necesidad de la continuidad de la terapia de anticoagulación.

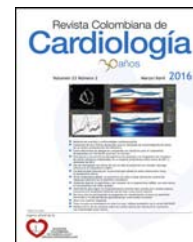
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- MacIntyre CLN. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;133:1901–5.
- Wilke I, Witzel K, Munch J, et al. High incidence of de novo and subclinical atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and cardiac rhythm management device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:779–84.
- Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517–24.
- Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001002.
- Haruki S, Minami Y, Hagiwara N. Stroke and embolic events in hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification in patients without atrial fibrillation. *Stroke*. 2016;47:936–42.
- Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014;100:465–72.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2703–38.
- Authors/Task Force mElliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733–79.
- Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Prediction of thromboembolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail*. 2015;17:837–45.
- Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1106–18.
- Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;18:508.
- Ha HS, Wang N, Wong S, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44:161–70.
- Roh SY, Kim DH, Ahn J, et al. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:788–95.
- Centurion OA, Shimizu A, Isomoto S, et al. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff Parkinson-White syndrome: intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace*. 2008;10:294–302.
- Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014;130:811–9.
- Hamada T, Hiraki T, Ikeda H, et al. Mechanisms for atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:223–9.
- Cagli KE, Topaloglu S, Aras D, et al. Evaluation of atrial vulnerability immediately after radiofrequency catheter ablation of accessory pathway in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26:217–24.
- Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, et al. Risk Stratification for Arrhythmic Events in Patients With Asymptomatic Pre-Excitation: A Systematic Review for the 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1624–38.
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:e27–115.
- Borregaard R, Lukac P, Gerdes C, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome: the long-term mortality and risk of atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:117–22.
- Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Long-Term Natural History of Adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1465–71.
- Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. *Heart Fail Clin*. 2016;12:299–308.
- Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, McNeill E, et al. New-onset sustained ventricular tachycardia and fibrillation early after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:2083–8.
- Maesen B, Nijs J, Maessen J, et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012;14:159–74.
- Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720–9.
- Chua SK, Shyu KG, Lu MJ, et al. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146, 919–26 e1.
- Gialdini G, Nearing K, Bhavé PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312:616–22.
- Thoren E, Hellgren L, Jideus L, et al. Prediction of postoperative atrial fibrillation in a large coronary artery bypass grafting cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:588–93.
- Kaireviciute D, Aidietis A, Lip GY. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventative strategies. *Eur Heart J*. 2009;30:410–25.
- Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:742–8.
- Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008;118:1612–8.
- Ha AC, Mazer CD, Verma S, et al. Management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31:183–90.
- Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, et al. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD008493.
- Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2001–11.
- Mariani J, Doval HC, Nul D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e005033.
- Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011;124:2290–5.

37. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1016–23.
38. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5:CD005566.
39. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1761–7.
40. van Osch D, Dieleman JM, van Dijk D, et al. Dexamethasone for the prevention of postoperative atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;182:431–7.
41. van Osch D, Dieleman JM, Nathoe HM, et al. Intraoperative High-Dose Dexamethasone in Cardiac Surgery and the Risk of Rethoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:2237–42.
42. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–76.
43. European Heart Rhythm A., European Association for Cardio-Thoracic SCamm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
44. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003611.
45. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, et al. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:1017–23.
46. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911–21.
47. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, et al. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation*. 2002;106:75–80.
48. Wang HS, Wang ZW, Yin ZT. Carvedilol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e94005.
49. Wu X, Wang C, Zhu J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on magnesium in addition to beta-blocker for prevention of postoperative atrial arrhythmias after coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:5.
50. Kerin NZ, Jacob S. The efficacy of sotalol in preventing postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Med*. 2011;124:e1–9, 875.
51. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: 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) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8:651–745.
52. Epstein AE, Alexander JC, Gutterman DD, et al. American College of Chest P. Anticoagulation: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005;128 2 Suppl:24S–7S.

Revista Colombiana de
Cardiologíawww.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Prevención primaria en fibrilación auricular**Primary prevention in atrial fibrillation**Gustavo A. Montero-Rincón ^{a,b}^a Servicio de Electrofisiología Clínica Rey David, Cali, Colombia^b Departamento de Cardiología, Servicio de Electrofisiología Clínica Amiga, Cali, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

**Resumen**

Dada la alta incidencia y prevalencia de la fibrilación auricular, es preciso revisar las recomendaciones en la prevención primaria de esta común arritmia en términos de nivel de evidencia y consistencia de la misma en los diferentes escenarios: para ello se realizó una búsqueda de estudios clínicos aleatorizados, así como se pusieron en contexto las recomendaciones de las Guías Clínicas.

Las medidas de prevención primaria son de vital importancia en cualquier proceso patológico. La fibrilación auricular ofrece dificultad especial dado que comparte factores de riesgo para otras enfermedades cardiovasculares, las cuales a su vez en sí mismas son factores de riesgo para esta. Los programas de manejo del riesgo enfocados en el control del peso, la promoción de hábitos saludables, la estimación individual del riesgo, el manejo de los factores de riesgo clásicos así como del síndrome de apnea/hipopnea del sueño, son herramientas prometedoras para la prevención primaria de la fibrilación auricular.

Introducción

La fibrilación auricular se demostró por primera en los electrocardiogramas hace más de 100 años, reconociéndose desde entonces como uno de los mayores problemas

de salud global. Se considera que más del 1% de la población en Australia, Europa y Estados Unidos está afectada por esta arritmia. Sin embargo, la prevalencia real puede desconocerse o subestimarse dado que muchos pacientes con fibrilación auricular permanecen no diagnosticados¹. Se considera entonces como una epidemia de rápido crecimiento, de la que se proyecta que la prevalencia aumentará desde 5,2 millones en 2010 a 12,1 millones en 2030 debido especialmente al envejecimiento de la población. La fibrilación auricular se asocia con un incremento en mortalidad, morbilidad y alto costo de atención en salud.

Sin ser una sorpresa, muchos factores de riesgo modificables relacionados con enfermedades ateroscleróticas cardiovasculares han sido relacionados con la aparición de fibrilación auricular. Sin embargo, aunque las últimas Guías Prácticas de fibrilación auricular mencionan estos factores de riesgo, no hacen recomendaciones con algún nivel de evidencia en dieta, ejercicio o cambios en el estilo de vida para prevención primaria y secundaria de fibrilación auricular.

En 2013, la Sociedad de Ritmo Cardíaco (HRS, su sigla en inglés) reconoce “avances en los esfuerzos para la prevención de fibrilación auricular mediante enfoque en la modificación del riesgo” como un objetivo clave de investigación. Debe igualmente considerarse que existen otros factores de riesgo para fibrilación auricular como lo son las enfermedades valvulares, la enfermedad tiroidea y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los cuales no son factores de riesgo clásicos ateroscleróticos pero tienen implicaciones para las estrategias de manejo.

Correo electrónico: gmontero99@hotmail.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.028>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Históricamente, los aspectos de prevención primaria en fibrilación auricular han sido materia de desarrollo y decepción, probablemente obedeciendo a la complejidad de factores interrelacionados, desde el punto de vista fisiopatológico, con la aparición de la fibrilación auricular, algunas veces modificables y otras difícilmente intervenibles. A pesar del uso de medicamentos que intervienen el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hipolipemiantes como atorvastatina y ácidos grasos omega (propuestos como estrategias de prevención primaria cuando tengan indicación por otras causas), existen vacíos terapéuticos cuando se pretende intervenir de manera primaria la fibrilación auricular.

Se plantean otras estrategias de intervención en forma de programa de intervención de riesgo de fibrilación auricular, que comprende atacar los factores de riesgo clásicos cardiovasculares y otros más recientemente reconocidos como pivotes en la aparición de fibrilación auricular.

Obesidad y pérdida de peso

El aumento en la prevalencia de la obesidad ha sido claramente documentado en los Estados Unidos de América (EUA), donde se estima que un tercio de los adultos son obesos, así como globalmente².

En los últimos cinco años, numerosos estudios establecen que la obesidad está íntimamente relacionada con la aparición de fibrilación auricular. El índice de masa corporal (IMC) forma parte de los modelos de predicción para el inicio de fibrilación auricular. Se ha demostrado, igualmente, que esta asociación es independiente de otras comorbilidades asociadas a la obesidad.

En el Estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) (n = 14.598) se atribuyó un 17% de riesgo de fibrilación auricular a la presencia de obesidad o sobrepeso³. Así mismo, se demostró mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular en los estudios WHS (Women's Health Study) con 5% de riesgo por cada kg/m² de aumento en el IMC y en el WHI (Women's Health Initiative) con 12% de riesgo a igual magnitud de ascenso en el IMC⁴.

De manera interesante, en el WSH, se encontró que mayores niveles de actividad física atenuaron el nivel de riesgo⁵. Un índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m², también se relacionó con un riesgo 3,5 veces mayor de fibrilación auricular en mujeres jóvenes y saludables por demás⁶. En un metaanálisis reciente de 51 estudios con 626.603 pacientes, se encontró un 10-29% riesgo relativo mayor de fibrilación auricular por cada 5 kg/m² de aumento en el IMC ya sea fibrilación auricular de novo o postoperatoria⁷.

Adicionalmente, medidas de adiposidad diferentes a la estimación del IMC, también se han asociado con mayor riesgo de fibrilación auricular. Un registro danés con 55.273 pacientes y 13,5 años de seguimiento, encontró que una masa corporal de grasa aumentada, medida con impedancia bioeléctrica, se relacionó con mayor incidencia de fibrilación auricular⁸.

Diversos mecanismos subyacen entre la asociación de fibrilación auricular y la obesidad. En un modelo animal de una dieta alta en calorías, la obesidad se asoció con dilatación y fibrosis de la aurícula izquierda, infiltración grasa e inflamatoria en la aurícula, así como cambios en las

propiedades eléctricas, que llevan a tasas altas de fibrilación auricular espontánea o inducida.

En humanos, un alto valor de IMC se ha relacionado con dilatación de la aurícula izquierda⁹, lo cual a su vez se asocia con mayor riesgo de fibrilación auricular¹⁰.

El aumento del volumen de la grasa pericárdica se ha descrito en humanos obesos y se ha relacionado igualmente con la fibrilación auricular así como con la severidad y recurrencia después de ablación, lo cual ha sido independiente del valor de IMC y sugiere un efecto patológico local de la grasa pericárdica¹¹. La obesidad también se ha asociado con aumento en el grosor de la grasa pericárdica, lo cual conlleva alteraciones electrofisiológicas y desbalance simpático-vagal en la aurícula izquierda¹². Clínicamente, la grasa pericárdica se ha relacionado con fibrilación auricular¹³.

Finalmente, la obesidad se coliga a un estado de inflamación crónica, sistémica y de bajo grado, que desempeña un papel clave en la iniciación y perpetuación de la fibrilación auricular, favoreciéndose así la asociación entre obesidad y fibrilación auricular¹⁴.

Estudios clínicos recientes demuestran que la reducción de peso ejerce un rol importante en el contexto de un programa de modificación de factores de riesgo para el manejo de la fibrilación auricular.

Un estudio en un solo centro con 150 pacientes obesos con fibrilación auricular sintomática, aleatorizó a unos para manejo de sobrepeso y a otros para consejería de estilo de vida, ambos grupos en terapia común para fibrilación auricular. El programa de manejo de peso consistió en la prescripción de una rutina de ejercicio y una dieta hipocalórica, con una mejoría en el IMC desde 32,8 a 27,2 kg/m² en 15 meses vs. ningún cambio en el grupo control. A los 15 meses, el grupo de control de peso mediante programa, redujo la frecuencia de episodios de fibrilación auricular y la duración de los mismos y obtuvo menores puntajes en las pruebas de severidad de los síntomas¹⁵.

El estudio LEGACY-AF (Long Term Effect of Goal Directed Weight Management on Atrial Fibrillation Cohort: A 5 Year Follow Up Study) evaluó el impacto del programa de modificación de factores de riesgo y pérdida de peso en el manejo de la fibrilación auricular a mayor plazo y detectó que una pérdida de peso mayor al 10% estuvo asociada a una supervivencia libre de fibrilación auricular seis veces mayor (en pacientes con IMCD > 27). Igual efecto se ha encontrado en pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular¹⁶.

Por lo tanto, el nexo epidemiológico entre la obesidad y la fibrilación auricular está claro y hoy existe mayor comprensión de la fisiopatología que une las dos condiciones. Los datos recientes apoyan la importancia de la reducción del peso en la prevención y el manejo de la fibrilación auricular. Cabe anotar que los estudios mencionados no tomaron solamente la reducción de peso *per se*, sino un programa de ejercicio, dieta y modificación de otros factores existentes. Tal nexo entre pérdida de peso y fibrilación auricular es por tanto multifactorial, pues un programa de modificación de factores de riesgo con recomendación de reducción de peso, conlleva una mejoría en otras condiciones comórbidas que también están independientemente relacionadas con fibrilación auricular. Sin embargo, la pérdida de peso sí resulta en cambios estructurales en la aurícula apoyando la teoría al respecto¹⁷. En la actualidad, la evidencia clínica

es suficiente para recomendar fuertemente la pérdida de peso tanto para la prevención como para el manejo de la fibrilación auricular.

Ejercicio y entrenamiento

Los beneficios del ejercicio rutinario están bien establecidos y recomendados en la literatura. Algunos estudios observacionales han demostrado mayor riesgo de fibrilación auricular en atletas jóvenes o en deportistas de alta resistencia¹⁷.

En el Estudio de Salud Cardiovascular (Cardiovascular Health Study), la incidencia de fibrilación auricular fue menor en aquellos individuos que practicaban ejercicios livianos a moderados que en aquellos que no hacen ninguna actividad¹⁸. No hubo diferencias en la aparición de fibrilación auricular entre personas que hacen ejercicio de alta intensidad y las que no hacen ejercicio. La incidencia también fue menor en los caminantes de largas distancias o a pasos rápidos que en los otros caminantes. Los beneficios del ejercicio han sido igualmente señalados en diferentes estudios de pacientes obesos y no obesos¹⁹.

Dados los demás beneficios cardiovasculares del ejercicio de manera rutinaria, es lógico recomendar el ejercicio moderado y regular como parte de la prevención de la fibrilación auricular y en el manejo de la misma.

Hipertensión arterial

Ha sido de manera consecutiva uno de los más fuertes predictores del desarrollo de fibrilación auricular²⁰. Aún los rangos normales-altos de presión arterial se han relacionado con mayor riesgo de fibrilación auricular. El aumento de la postcarga conduce a remodelamiento estructural auricular y ventricular y consiguientes disfunción diastólica, dilatación auricular izquierda y fibrosis, lo cual a su vez lleva a fibrilación auricular^{21,22}. No se ha demostrado una reducción consistente del riesgo de fibrilación auricular a través del control de la presión arterial, lo cual hace pensar que el control de la hipertensión no ejerce un papel trascendental en la prevención de la fibrilación auricular en individuos sin enfermedad cardiovascular establecida²³; sin embargo sí cumple uno fundamental en la prevención del riesgo tromboembólico como se demostró en el estudio LIFE con losartán^{24,25}.

Está bien establecido y documentado que la hipertensión arterial se asocia con mayor riesgo de fibrilación auricular y sus complicaciones, particularmente ataque cerebrovascular. Aunque el tratamiento de la hipertensión no ha demostrado claramente una disminución en la incidencia de fibrilación auricular, es un componente importante en la reducción del riesgo cardioembólico y de cualquier estrategia de manejo de fibrilación auricular. Se recomienda el uso de IECA o ARA II como razonable para prevención primaria de fibrilación auricular en el contexto de pacientes con falla cardíaca y disfunción ventricular izquierda (clase IIA, nivel B). Para prevención primaria en hipertensión arterial sin falla cardíaca, se recomienda como IIB, nivel B de evidencia y clase III en pacientes sin enfermedad cardiovascular.

Colesterol

Los estudios que relacionan la dislipidemia y la incidencia de fibrilación auricular, reportan resultados variables. Algunos han demostrado que los niveles bajos (< 35 mg/dl) de lipoproteína de alta densidad (HDL) se asocian con mayor riesgo de fibrilación auricular de novo^{26,27}. Sin embargo, otros no han encontrado asociación entre bajos niveles de HDL y fibrilación auricular, mas aún, altos niveles de colesterol y LDL asociados con bajas tasas de fibrilación auricular^{28,29}.

De igual forma, numerosos estudios han evaluado el rol de las estatinas y de los aceites de pescado en la prevención de fibrilación auricular. En un metaanálisis de seis ensayos aleatorizados y controlados con 3.557 pacientes, la terapia con estatinas disminuyó el riesgo relativo de fibrilación auricular en un 61% cuando se comparó con el manejo convencional³⁰. En un análisis de subgrupo, el beneficio se limitó a aquellos con historia previa de fibrilación auricular y aquellos con cirugía cardíaca o manejo para síndromes coronarios agudos.

En cuanto a los aceites de pescado, son limitados los datos de estudios prospectivos acerca del papel de estos en la disminución de la incidencia de fibrilación auricular. Dos estudios aleatorizados doble ciego controlados con placebo de ácidos omega 3 (4-8 g/d), no lograron demostrar una reducción en la recurrencia de fibrilación auricular en pacientes con antecedente de fibrilación auricular paroxística o persistente. En un metaanálisis el suplemento con aceites de pescado no se asoció con una reducción significativa del riesgo de fibrilación auricular³¹⁻³³.

El uso de estatinas, sin embargo, se ha asociado con una disminución del riesgo de fibrilación auricular postoperatoria. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados y estudios observacionales en cirugía cardíaca con 17.643 pacientes, demostró menor incidencia de fibrilación auricular con el uso prequirúrgico de estatinas³⁴.

En general, los resultados que relacionan la dislipidemia y la incidencia de fibrilación auricular, son mixtos, así como lo son el uso de estatinas y aceites de pescado en la prevención. Con base en la evidencia, la recomendación del uso de agentes hipolipemiantes con el propósito de prevenir la fibrilación auricular o su manejo, se limita a su papel en el contexto de cirugía cardíaca.

Se recomienda como estrategia de prevención primaria en fibrilación auricular, el uso de estatinas en el contexto de postquirúrgico de cirugía cardíaca (clase IIB, nivel de evidencia A).

Diabetes

Es un factor de riesgo independiente para fibrilación auricular³⁵, lo cual ha sido corroborado con estudios de cohortes prospectivos a largo plazo. En el Framingham, la diabetes se asoció con un riesgo 40% y 60% mayor de fibrilación auricular en hombres y en mujeres, respectivamente, después de 38 años de seguimiento.

Acercas de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes entre la asociación de diabetes y fibrilación auricular, se ha implicado a la neuropatía autonómica cardíaca que conlleva sobreactividad simpática y remodelamiento neurológico³⁶. La disfunción de la actividad autonómica cardíaca puede

desencadenar fibrilación auricular, especialmente en circunstancias de cambios en el tono vagal³⁷.

De otro lado, hay limitación en los resultados del manejo de la diabetes y el riesgo de fibrilación auricular. El estudio "Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes" aleatorizó 10.251 pacientes a un control glicémico intensivo ($HbA1c < 6\%$) vs. objetivo convencional de 7-7,9% de $HbA1c$. No se apreció diferencia en fibrilación auricular de novo entre los dos brazos³⁸.

En resumen, al revisar la literatura que relaciona el control de la diabetes y la fibrilación auricular, la evidencia no es suficiente para recomendar algún manejo de la diabetes en particular para prevenir el riesgo de desarrollar fibrilación auricular. Sin embargo, es razonable la hipótesis que el manejo óptimo de la diabetes y la prevención de sus complicaciones cardiovasculares, puede reducir indirectamente dicho riesgo³⁹.

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

Es una condición altamente prevalente en pacientes con fibrilación auricular. En un análisis prospectivo, aproximadamente el 50% de los pacientes con fibrilación auricular presentaron dicho síndrome vs. un 32% en el grupo control³⁷. Después de un análisis multivariado en el que se evaluaron los factores de riesgo tradicionales para este síndrome, la fibrilación auricular presentó mayor asociación que otros como IMC, hipertensión arterial o diabetes.

Los mecanismos por los cuales el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) contribuye al riesgo de fibrilación auricular, incluyen: hipoxemia e hipercapnia intermitentes, picos de hipertensión simpática e hipertensión durante momentos de apnea y aumento de fenómenos inflamatorios asociados. Todos estos factores contribuyen pues al remodelamiento de la aurícula izquierda, dilatación y perpetuación de la arritmia⁴⁰.

Igualmente, los estudios que relacionan el manejo correcto del SAHOS con dispositivos de presión continua en la vía aérea (CPAP, su sigla en inglés) en pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular, demuestran menor tasa de recurrencia de crisis en el grupo de pacientes tratados con CPAP que aquellos sin adecuado control del SAHOS.

De igual forma, existe evidencia clínica clara que demuestra que el SAHOS es un factor de riesgo significativo para fibrilación auricular. Adicionalmente, se comprueba la importancia del manejo del SAHOS en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular, especialmente en aquellos sometido a cardioversión o a ablación.

El peso de la evidencia clínica, sugiere considerar el tamizaje rutinario del SAHOS *antes* de cualquier estrategia de control del ritmo.

Cigarrillo y alcohol

Los estudios que asocian el uso de tabaco y el riesgo de fibrilación auricular son conflictivos⁴¹⁻⁴³.

El consumo de alcohol se ha asociado con mayor riesgo de fibrilación auricular de manera dependiente de la dosis⁴⁴. En un estudio prospectivo y metaanálisis que analizó el papel de la ingesta leve a moderada de alcohol en el riesgo de

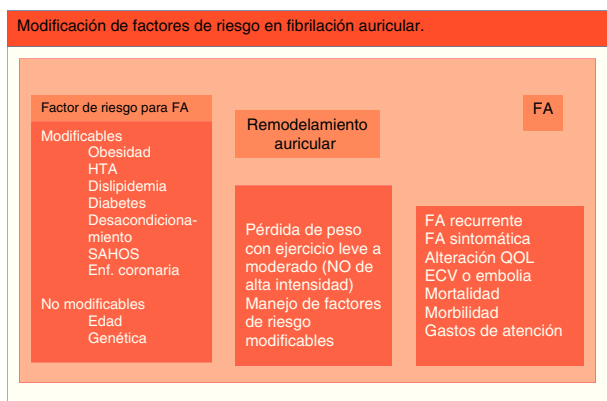


Figura 1 Modificación de factores de riesgo en fibrilación auricular.

Modificada de: Miller JD et al. J Am Coll Cardiol. 2015;66(25):2899-906.

fibrilación auricular e incluyó 79.019 pacientes libres de fibrilación auricular al inicio del estudio, se encontró que el consumo de alcohol, aún a ingestas moderadas (1-3 tragos/día), es un factor de riesgo para fibrilación auricular. Encontraron en general, un 8% más de riesgo por cada trago diario de ingesta. Este estudio concluyó que el consumo de alcohol está relacionado de manera positiva con el riesgo de fibrilación auricular. Aún el consumo moderado, que disminuye el riesgo de otras enfermedades cardiovasculares, parece aumentar ligeramente el riesgo de fibrilación auricular.

Aunque el consumo de tabaco y alcohol se ha relacionado con mayor riesgo de sufrir fibrilación auricular, el efecto de suspender el consumo de tabaco o disminuir el consumo de alcohol en el manejo preventivo de la fibrilación auricular, no es claro. Son estos elementos, sin embargo, componentes de una estrategia razonable para disminuir el riesgo de padecer fibrilación auricular, pero no es posible emitir una recomendación específicamente para mejorar los desenlaces en cuanto a fibrilación auricular.

Los factores de riesgo cardiometabólicos contribuyen al desarrollo y consecuencias de la fibrilación auricular y pueden ser modificados mediante control de peso, ejercicio y manejo de comorbilidades⁴⁵ (fig. 1).

Futuro en la prevención

La fibrilación auricular se relaciona con procesos fibróticos que pueden preceder la aparición clínica de la arritmia, y a su vez conducen a la progresión del remodelamiento auricular. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA), un potente activador del estímulo de las vías fibróticas, así como el uso de bloqueadores del receptor (ARA II) y antagonistas de receptor mineralocorticoides, considera una disminución teórica del proceso fibrótico, sin embargo no ha sido posible comprobarlo en ensayos clínicos. La inhibición del eje R-A-A se recomienda solo en el manejo de la fibrilación auricular cuando la arritmia se asocia con otras condiciones subyacentes coligadas también al remodelamiento fibrótico, tales como hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo⁴⁶.

Otros componentes de las vías profibróticas cardíacas (ej.: TGF-B1, PDGF) son blancos terapéuticos atractivos. Su bloqueo ya sea, con anticuerpos bloqueantes u oligonucleótidos de interferencia de vías fibróticas, constituye una estrategia terapéutica, que debe ser probada en ensayos clínicos futuros.

De igual forma, a futuro es promisoría la inhibición de algunas vías de estrés oxidativo relacionado con especies como NADPH, mieloperoxidasa y sintasa de óxido nítrico, con ácido ascórbico o apocinina, de manera que se logre disminuir la sobreexpresión de estas moléculas y así el remodelamiento estructural y funcional que conllevan⁴⁷.

Inhibición de otras vías inflamatorias

El factor transformador de crecimiento B1 (TGF-B1) ha demostrado sus propiedades para estimular la actividad fibroblástica y la consecuente conversión fenotípica a miofibroblastos, lo cual es más prominente en la aurícula que en los ventrículos, según modelos caninos. Surge así el tranilast como agente inhibidor del TGF-B1 en sus efectos antirremodelamiento para prevención primaria de la fibrilación auricular en un modelo canino con fibrilación auricular inducida por sobrestimulación⁴⁸.

Estimación del riesgo: puntajes de riesgo

En un intento por estimar el riesgo de un individuo dado de padecer fibrilación auricular, se han diseñado puntajes de riesgo a 10 años, los cuales valoran con base en predictores ya validados de riesgo según la cohorte de estudio, por ejemplo la de Framingham⁴⁷. El puntaje considera el riesgo a 10 años para individuos entre 45-90 años, hombres y mujeres mediante interacción de variables edad, sexo, IMC, TAS, tratamiento de hipertensión arterial, intervalo PR y presencia de soplo cardíaco significativo y falla cardíaca (puede ampliar información en: www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/atrialfibrillation/10-year-risk.php#).

Existe, sin embargo, un modelo de predicción a cinco años de fibrilación auricular, el *CHARGE-AF Risk Score*, construido a partir de cohortes como la del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), CHS (Cardiovascular Health Study) y FHS (Framingham Health Study), el cual involucra en el análisis variables étnicas más representativas como la hispana, blanca no hispana y afroamericana y ya ha sido validado a partir de la cohorte de Framingham⁴⁹.

Conclusión

A pesar de los avances hechos en el tratamiento de la fibrilación auricular en términos de desarrollo tecnológico para la ablación, las estrategias de prevención primaria para controlarla parecen relegadas. La complejidad de interacciones entre variables genéticas, clínicas, celulares, unas modificables o no, hace pensar en la dificultad de encontrar caminos esperanzadores. Es claro creer que el enfoque programático en el control de factores de riesgo como la obesidad, la apnea del sueño y el uso de algunos agentes farmacológicos ampliamente estudiados como la inhibición del sistema R-A-A, pueden dar resultado. La intervención

primaria en fibrilación auricular postoperatoria con betabloqueantes prequirúrgicos o amiodarona en pacientes de alto riesgo o estatinas en el postquirúrgico, está mejor cimentada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

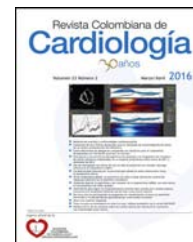
1. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:639–54.
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA*. 2014;311:806–14.
3. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:1501–8.
4. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2319–27.
5. Azarbal F, Stefanick ML, Salmoiraghi-Blotcher E, et al. Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001127.
6. Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen ML, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace*. 2013;15:781–6.
7. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626, 603 individuals in 51 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;1:139–52.
8. Frost L, Benjamin EJ, Fenger-Grøn M, et al. Body fat, body fat distribution, lean body mass and atrial fibrillation and flutter. A Danish cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:1546–52.
9. Stritzke J, Markus MRP, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging: the MONICA/KORA (Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease/Cooperative Research in the Region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1982–9.
10. Marcus GM, Olgin JE, Whooley M, et al. Racial differences in atrial fibrillation prevalence and left atrial size. *Am J Med*. 2010;123, 375.e1–e7.
11. Wong CX, Abed HS, Molaee P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1745–51.
12. Balcioglu AS, Cicek D, Akinci S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:99–106.
13. Stojanovska J, Kazerooni EA, Sinno M, et al. Increased epicardial fat is independently associated with the presence and chronicity of atrial fibrillation and radiofrequency ablation outcome. *Eur Radiol*. 2015;25:2298–309.
14. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol*. 2010;185:1836–45.
15. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom

- burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050–60.
16. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159–69.
 17. Abed HS, Nelson AJ, Richardson JD, et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2015;169, 655–62.e2.
 18. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, et al. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2008;118:800–7.
 19. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:985–96.
 20. Brunner KJ, Bunch TJ, Mullin CM, et al. Clinical predictors of risk for atrial fibrillation: implications for diagnosis and monitoring. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1498–505.
 21. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1995;25:1155–60.
 22. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34:2731–8.
 23. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–76.
 24. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. 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.
 25. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712–9.
 26. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2023–31.
 27. Alonso A, Yin X, Roetker NS, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001211.
 28. Lopez FL, Agarwal SK, Macleod RF, et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:155–62.
 29. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96:2455–61.
 30. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828–35.
 31. Nigam A, Talajic M, Roy D, et al. AFFORD Investigators. Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1441–8.
 32. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2363–72.
 33. Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, et al. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart*. 2011;97:1034–40.
 34. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138, 678–86.e1.
 35. Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:56–62.
 36. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341–50.
 37. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1998;82:22–5.
 38. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014;114:1217–22.
 39. Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *JACC*. 2015;66:2899–906.
 40. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364–7.
 41. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897–904.
 42. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476–84.
 43. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516–21.
 44. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011;8:1160–6.
 45. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:427–36.
 46. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. for the 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.
 47. Violi F, Carnevale R, Calvieri C, et al. Nox2 up-regulation is associated with an enhanced risk of atrial fibrillation in patients with pneumonia. *Thorax*. 2015;70:961–6.
 48. Nakatani Y, Nishida K, Sakabe M, et al. Transilast and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:582–8.
 49. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation: A community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373:739–45.



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Costos asociados a la fibrilación auricular

Costs associated with atrial fibrillation



Juan Carlos Díaz-Martínez^{a,b,c}, Mauricio Duque-Ramírez^{a,b,c,*},
Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,c,d}, Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal^{a,b,c,d},
Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,e,f} y William Uribe-Arango^{a,b,f}

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

^c Electrofisiología Clínica las Américas, Medellín, Colombia

^d Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

^e Clínica Somer, Rionegro, Colombia

^f Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2016

La fibrilación auricular y su asociación histórica con morbilidad y mortalidad

Durante siglos, médicos de todo el mundo observaron cómo la presencia de un ritmo irregular y débil se asociaba con un mal pronóstico debido a una alta probabilidad de muerte. William Harvey (1628) estudió de manera meticulosa la fisiología cardiovascular y fue uno de los primeros en asociar el latido cardíaco con el pulso periférico, estableciendo el origen del latido en las aurículas, particularmente en la derecha. Entre sus observaciones, describe lo que pudo haber sido la primera observación *in vivo* del corazón fibrilando:

“...he notado, que después de que el corazón como tal, e incluso la aurícula están deteniendo su latido y parecen estar cercanas a la muerte, que un movimiento obscuro,

de palpitación/ondulación continuaba claramente en la sangre auricular derecha”.

En su *Tratado de los males del corazón* (“*Traite des Maladies du Coeur*”, 1774), Jean Baptiste de Senac establece la relación entre las palpitaciones irregulares y las alteraciones estructurales de la válvula mitral y tricúspide (ya sea por estenosis o por insuficiencia), dilucidando cómo “*la distensión de las paredes del corazón hacen inevitables las palpitaciones*”. Es tan fuerte la asociación entre valvulopatía mitral y fibrilación auricular que durante el siglo XVIII se consideraba esta arritmia como diagnóstica de estenosis mitral. Adicionalmente, Senac describe cómo las palpitaciones pueden aparecer después de una ingesta copiosa, y que la ingesta de quinina con ruibarbo lograba la desaparición de estas arritmias (estableciendo de esta manera las bases para el uso futuro de los antiarrítmicos).

Ya en 1907, MacKenzie publica sus estudios sobre el pulso yugular, y describe cómo en pacientes con pulso irregular ocurre la pérdida de la onda a (representativa de la contracción atrial)¹. Por esa misma época, Sir Thomas Lewis en su correspondencia con William Einthoven registra por primera vez el electrocardiograma de la fibrilación auricular,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

logrando la correlación entre la actividad eléctrica atrial y la anomalía del pulso². No tardó mucho en lograr asociar la arritmia con otras condiciones predisponentes, particularmente endocarditis, hipertensión y alteraciones tiroideas³. Así mismo, apareció en la primera mitad del siglo xx la primera descripción de taquicardiomiopatía, al encontrar pacientes con fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida que desarrollaban síntomas de falla, los cuales desaparecían al realizar control del ritmo con antiarrítmicos (quinidina)⁴. Es decir, se establecía la fibrilación auricular como causa y efecto de otras condiciones mórbidas; no obstante, el armamentario terapéutico se limitaba al uso de digital para el control de la respuesta ventricular y el control del ritmo (mediante cardioversión eléctrica y/o quinidina). La anticoagulación no era el estándar de manejo y se centraba su recomendación a periodos de tiempo limitados en pacientes con valvulopatía reumática. No fue sino hasta 1978, cuando se logró demostrar la correlación entre fibrilación auricular y enfermedad embólica cerebral, siendo un factor de riesgo significativo tanto en pacientes con enfermedad reumática mitral como en aquellos sin valvulopatía mitral⁵. Esto llevó a la aparición de varios estudios hacia finales de la década de los 80 y principios de los 90, en los que se demostró la efectividad de la anticoagulación con warfarina en la prevención de eventos embólicos, llevando a la incorporación de la terapia anticoagulante oral en las guías de manejo⁶⁻¹⁰.

En resumen, durante siglos la fibrilación auricular se ha asociado con un pronóstico ominoso y solo en las últimas tres décadas se ha encontrado en la anticoagulación una terapia que logre disminuir de manera eficaz (mas no eliminar) los riesgos asociados a la arritmia. A pesar de esto, la fibrilación auricular es con frecuencia menospreciada y muchos pacientes dejan de recibir tratamiento apropiado de acuerdo con las guías de atención. La adherencia a las guías de manejo de cada país se asocian no solo con mejor atención médica y disminución de la tasa de eventos adversos, sino también con disminución en los costos de atención, tanto directos como indirectos¹¹⁻¹³. Al basarse en la mejor evidencia disponible, se buscan las estrategias más efectivas para así establecer el concepto de costo-efectividad. A continuación se evaluarán los costos asociados a las distintas intervenciones en fibrilación auricular y los beneficios que se derivan de las mismas, con el fin de identificar las estrategias costo-efectivas.

Costos hospitalarios e impacto de la enfermedad

En la década del 2000-2010, el número de hospitalizaciones asociadas a fibrilación auricular en los Estados Unidos, aumentó en un 14-23%, con aproximadamente 3 millones de pacientes hospitalizados, lo cual se traduce en un incremento en los costos de atención hospitalaria^{14,15}. De manera llamativa, el mayor aumento se presentó en el grupo de pacientes entre 35 y 49 años, con un incremento relativo del 16,6%¹⁵. En este mismo periodo de tiempo, en Colombia hubo un aumento del 10,4% en el número de casos nuevos de fibrilación auricular, para un total de 1.995 muertes atribuibles¹⁶. En total, durante esa década

la fibrilación auricular generó en Colombia la pérdida de 137.732 años de vida saludable y aumentó de manera significativa los años de vida con discapacidad. La mayoría de los pacientes se hospitalizan por causas cardiovasculares (principalmente manejo de la arritmia y falla cardíaca descompensada); para los pacientes que son hospitalizados, la mortalidad es cercana al 1%, pero puede ser de hasta 8% en pacientes con falla cardíaca concomitante y de 9,4% en pacientes con ataque cerebro-vascular hemorrágico^{15,17}. Los costos de la fibrilación auricular no se distribuyen de manera uniforme, sino que sufren cambios a lo largo de la vida del paciente: en el mes que sigue al diagnóstico y en el que precede a la muerte, la mayor parte de los costos se relaciona con la atención hospitalaria, mientras que en la etapa crónica los costos están relacionados con visitas médicas, consultas por urgencias y hospitalizaciones por descompensaciones agudas. De igual manera, existen características del paciente que predicen costos: en la fase crónica, la presencia de comorbilidades (diabetes, falla cardíaca, insuficiencia renal o hepática) y edad avanzada predicen un mayor costo en la atención; en el mes que precede a la muerte la edad avanzada disminuye el costo total de la atención¹⁸. En términos generales, con el aumento en las tasas de hospitalización se presentó también un aumento relativo en los costos de hospitalización del 24%, los cuales representan el mayor gasto en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular y por ende, se deben buscar estrategias que disminuyan las tasas de hospitalización^{15,19}.

En pacientes con ataque cerebrovascular isquémico, aquellos con fibrilación auricular tienen un mayor costo en la atención hospitalaria que el grupo de control (pacientes con ataque cerebro-vascular no relacionado con fibrilación auricular), dado por un aumento en los días de estancia y en los medicamentos; estas diferencias son mayores en pacientes con ataque cerebro-vascular leve a moderado mas no en aquellos con la forma severa^{20,21}. A esto se suma el aumento en la incidencia de ataque cerebro-vascular relacionado con fibrilación auricular en las últimas tres décadas, especialmente de los eventos severos o discapacitantes y de los eventos en mayores de 80 años²².

Estrategias para la detección de la fibrilación auricular

La detección de nuevos casos mediante el tamizaje es una estrategia costo-efectiva cuando se hace de manera oportunista (es decir, cuando se evalúan los pacientes que acuden espontáneamente a consulta) mientras que el tamizaje de toda la población en riesgo mediante citación no es una estrategia costo-efectiva²³. En pacientes de 75 años, con base en los datos del estudio STROKES-TOP se logró encontrar que una estrategia de detección de fibrilación auricular utilizando un registro electrocardiográfico portátil es costo-efectiva²⁴. De esta manera, se recomienda la toma de pulso en todos los pacientes que son evaluados por personal de la salud, para posteriormente realizar un electrocardiograma en quienes se encuentre irregularidad.

Clínicas de fibrilación auricular y manejo basado en guías

La estrategia de atención de pacientes en clínicas especializadas en el tratamiento de su patología ha demostrado previamente ser una estrategia efectiva, que disminuye los marcadores de morbilidad y mortalidad, así como los costos de atención. En el caso de la fibrilación auricular, la creación de una clínica que utilice protocolos de atención basados en guías de atención clínica, se asocia con disminución de los costos de atención en comparación con la atención estándar, sin que se demostrara disminución en las tasas de mortalidad ni en la calidad de vida de los pacientes^{25,26}.

Manejo farmacológico

La terapia anticoagulante es uno de los pilares de manejo de los pacientes con fibrilación auricular, con el cual se obtiene disminución en la morbilidad y mortalidad asociada a eventos embólicos. A pesar de esto, gran cantidad de pacientes no reciben terapia anticoagulante, en buena parte por sobrevaloración del riesgo de eventos adversos asociados al medicamento. El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales ha permitido tener una opción distinta a la warfarina para la prevención farmacológica de la embolia en pacientes con fibrilación auricular.

Warfarina

La medición del INR es el principal determinante de los costos de atención en pacientes con fibrilación auricular que son tratados con warfarina, con un promedio de 17 mediciones al año²⁷. A pesar de estos costos, el uso de warfarina como estrategia de prevención de embolia en pacientes con fibrilación auricular y con al menos un factor de riesgo para esta, es una estrategia costo-efectiva²⁸. El uso de clínicas de anticoagulación para el manejo de los pacientes con fibrilación auricular tratados con warfarina, disminuye costos y proporciona mayor costo-efectividad que el manejo estándar^{29,30}.

Nuevos anticoagulantes orales

Aunque los costos del medicamento son superiores para todos los nuevos anticoagulantes orales, un estudio reciente encontró costos similares entre el manejo con dabigatrán y warfarina en pacientes con fibrilación auricular de reciente diagnóstico, principalmente por disminución en los costos asociados a las consultas por urgencias y atención médica asociada; adicionalmente los pacientes tratados con dabigatrán tuvieron mayor adherencia al tratamiento³¹. De manera similar, un estudio realizado en nuestro medio, demostró que el dabigatrán es costo-efectivo respecto a la warfarina, con un registro de aumento de 0,37 años de vida ganados para la dosis de 150 mg y una razón de costo-efectividad incremental (ICER, su sigla en inglés) de \$23.078.506 por año de vida ajustado a calidad (QALY, su sigla en inglés)³². No obstante, el 94% de los costos asociados a la anticoagulación con dabigatrán corresponden al costo del medicamento, por lo cual una disminución en los costos de éste, tendría un impacto significativo en su costo-efectividad³³.

En el caso de rivaroxabán, los costos asociados a hospitalización por fibrilación auricular son menores en pacientes tratados con este que con warfarina, pese a que los costos del tratamiento farmacológico son mayores³⁴. Otros estudios han logrado demostrar la costo-efectividad del apixabán y rivaroxabán, sin que existan diferencias significativas entre uno y otro nuevo anticoagulante³⁵. Por último, el edoxabán ha demostrado una probabilidad de costo-efectividad marginal, con un valor de 52.000 a 67.000€ por QALY. Esta costo-efectividad es mayor en los pacientes de mayor edad; nuevamente, una disminución de apenas el 10% del valor del medicamento podría tener un impacto importante³⁶. Vale la pena resaltar que el costo de estos medicamentos impacta de manera directa los cálculos de costo-efectividad, por lo cual la disminución de los mismos sería ideal para mejorar este aspecto. De igual forma, los análisis de costo-efectividad se basan en las condiciones propias de cada país, de modo que los resultados no son extrapolables a otros países³⁷.

Cardioversión eléctrica

Aproximadamente un 4,26% de los pacientes hospitalizados por fibrilación auricular son llevados a cardioversión eléctrica, siendo este tipo de tratamiento más frecuente en hombres (58,4% versus 41,6%) entre 41 y 64 años de edad con menor cantidad de comorbilidades¹⁴. En pacientes que recibieron cardioversión eléctrica, los costos de atención y la estancia hospitalaria fueron significativamente menores; no obstante, se debe tener en cuenta que tenían menos comorbilidades y esto pudo impactar los costos. Por último, la cardioversión eléctrica se asocia a una menor tasa de eventos adversos en comparación con la cardioversión farmacológica, aunque de acuerdo con los costos del procedimiento en cada país puede ser más costosa³⁸.

Control del ritmo vs. control de la respuesta

En pacientes con fibrilación auricular persistente, la estrategia de control de la respuesta ventricular se asocia con menores costos de atención que la estrategia de control del ritmo. Estos costos son mayores en personas de edad avanzada y con mayor número de comorbilidades y están dados por uso más frecuente de cardioversiones eléctricas, fármacos antiarrítmicos y estancia hospitalaria³⁹⁻⁴¹.

Ablación para el manejo de la fibrilación auricular

Los pacientes sometidos a aislamiento de venas pulmonares tienen una disminución en la recurrencia de fibrilación auricular y una mejoría significativa en la calidad de vida en comparación con aquellos que reciben antiarrítmicos, siendo una estrategia aparentemente costo-efectiva^{42,43}. No obstante, la costo-efectividad de la ablación para el manejo de la fibrilación auricular depende en gran medida de la tasa de éxito y de las complicaciones de cada centro, por lo cual no se pueden extrapolar fácilmente los resultados⁴⁴. Adicionalmente, las evaluaciones a largo plazo tienen un mejor perfil de costo-efectividad; lo mismo sucede cuando

se realiza la intervención en pacientes jóvenes en comparación con mayores de 50 años. En este último grupo es posible que una estrategia que utilice inicialmente antiarrítmicos tenga un mejor perfil de costo-efectividad^{45,46}. De igual forma, quizá el uso de ablación como estrategia de primera línea para el manejo de la fibrilación auricular no sea costo-efectivo, excepto en pacientes jóvenes^{44,47}.

En quienes se documenta *flutter* atrial (sin fibrilación auricular demostrada), la estrategia de ablación secuencial (en comparación con la estrategia profiláctica de *flutter* más aislamiento de venas pulmonares), se asocia con disminución de los costos de atención y de la tasa de complicaciones, convirtiéndose en una estrategia costo-efectiva⁴⁸.

Por último, el uso de imágenes diagnósticas (tomografía computarizada, ecocardiografía transesofágica, ecocardiografía intracardiaca) es frecuente previo al aislamiento de venas pulmonares. Un estudio reciente realizado en Estados Unidos encontró que se utilizó ecocardiografía transesofágica, tomografía computarizada y ecocardiografía intracardiaca en el 53%, 44% y 67% de los casos respectivamente; solo en el 6% se utilizó resonancia magnética cardíaca. A pesar de ello, los costos asociados al uso de imágenes fueron relativamente bajos, representando solo el 6% de los costos del procedimiento⁴⁹.

Cierre percutáneo de la orejuela

En un escenario de vida real, el cierre percutáneo de la orejuela se asocia con una mayor tasa de eventos adversos que lo reportado en estudios clínicos (24% vs. 10,1% reportado en el primer año del PROTECT AF y 4,2% en el PREVAIL)⁵⁰⁻⁵². Estas incluyen complicaciones vasculares en 4,5%, necesidad de cirugía cardiovascular en 3,4% y embolias en el 3,3% y se asocian de manera directa con el volumen de procedimientos realizados al año (siendo tan alta como 46% en hospitales con menos de tres procedimientos al año vs. 3% en hospitales con más de 17 procedimientos al año)⁵⁰. Esto impacta de manera directa los costos, los cuales son menores en los hospitales con mayor volumen. De manera interesante, el uso de eco intracardiaco se asoció con una menor estancia hospitalaria (2,89 vs. 4,62 días de hospitalización) sin aumentar los costos de la atención⁵⁰. En concordancia con la anterior, un estudio reciente de costo-efectividad logró demostrar que en pacientes con contraindicación absoluta para recibir warfarina, el cierre de orejuela pasa a ser costo-efectivo respecto al ASA a los 5 años y respecto a apixabán a los 7 años. Adicionalmente, ahorra costos a los 7 años respecto al ASA y a los 8 años de manejo con apixabán⁵³.

Conclusión

La fibrilación auricular es una enfermedad costosa para la sociedad y para los sistemas de salud, no solo por los costos directos de atención sino además por la pérdida de años laborables. Los análisis de costo-efectividad son herramientas que permiten establecer políticas de salud pública, que buscan una distribución de los recursos en salud que proporcione los mayores beneficios para la comunidad. En nuestro medio son pocos los datos que permiten establecer la costo-efectividad de las distintas intervenciones (tanto farmacológicas como no farmacológicas) para el manejo de

la fibrilación auricular. Hasta que no se realicen estas evaluaciones en nuestro medio, el tratamiento de los pacientes se debe basar en las guías de manejo clínico con el fin de asegurar un tratamiento médico adecuado sin incurrir en sobre costos innecesarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. MacKenzie J. The interpretation of the pulsations in the jugular veins. *Am J Med Sci*. 1907;134:12-34.
2. Lewis T. Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart. *Heart*. 1910;1:306-72.
3. Yater W. Pathologic changes in auricular fibrillation and in allied arrhythmias. *Arch Intern Med*. 1929;43:808-38.
4. Phillips E, Levine S. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: A cause of reversible heart failure. *Am J Med*. 1949;7:478-89.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28:973-7.
6. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet (London, England)*. 1989;1:175-9.
7. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *New Eng J Med*. 1990;323:1505-11.
8. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
9. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-55.
10. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carlner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *New Eng J Med*. 1992;327:1406-12.
11. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1690-8.
12. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson 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.
13. Vestergaard AS, Ehlers LH. A health economic evaluation of stroke prevention in atrial fibrillation: guideline adherence versus the observed treatment strategy prior to 2012 in Denmark. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:967-79.
14. Rochlani YM, Shah NN, Pothineni NV, Paydak H. Utilization and predictors of electrical cardioversion in patients hospitalized for atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:8956020.
15. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for health-care planning. *Circulation*. 2014;129:2371-9.
16. Romero M, Chávez D. Carga de enfermedad atribuible a fibrilación auricular en Colombia (2000-2009). *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21:374-81.

17. Cotte FE, Chaize G, Gaudin AF, Samson A, Vainchtock A, Fau-chier L. Burden of stroke and other cardiovascular complications in patients with atrial fibrillation hospitalized in France. *Euro-pace*. 2016;18:501–7.
18. Bennell MC, Qiu F, Micieli A, Ko DT, Dorian P, Atzema CL, et al. Identifying predictors of cumulative healthcare costs in incident atrial fibrillation: a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4.).
19. Kassianos G, Arden C, Hogan S, Baldock L, Fuat A. The non-anticoagulation costs of atrial fibrillation management: findings from an observational study in NHS Primary Care. *Drugs Context*. 2014;3:212254.
20. Castañeda-Cardona C, Coral-Casas J, Rueda JD, Díaz CE, Rueda MC, Rosselli D. Análisis de costos de atención de infarto cere-bral agudo con o sin fibrilación auricular. *Act Neurol Colomb*. 2014;30:78–82.
21. Hannon N, Daly L, Murphy S, Smith S, Hayden D, Ni Chroin-in D, et al. Acute hospital, community, and indirect costs of stroke associated with atrial fibrillation: population-based study. *Stroke*. 2014;45:3670–4.
22. Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embol-ic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130:1236–44.
23. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9:1–74, iii-iv, ix-x.
24. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace*. 2015;17:1023–9.
25. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1128–35.
26. Zimetbaum P, Reynolds MR, Ho KK, Gaziano T, McDonald MJ, McClennen S, et al. Impact of a practice guideline for patients with atrial fibrillation on medical resource utilization and costs. *Am J Cardiol*. 2003;92:677–81.
27. Hallinen T, Martikainen JA, Soini EJ, Suominen L, Aronkyto T. Direct costs of warfarin treatment among patients with atrial fibrillation in a Finnish health care setting. *Curr Med Res Op*. 2006;22:683–92.
28. Gage BF, Cardinali AB, Albers GW, Owens DK. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA*. 1995;274:1839–45.
29. Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, et al. Quality of anticoagulation control and costs of monitor-ing warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharma-cotherapy*. 2005;39:446–51.
30. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effective-ness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmaco Economics*. 2006;24:1021–33.
31. Bancroft T, Lim J, Wang C, Sander SD, Swindle JP. Health care resource utilization, costs, and persistence in patients newly diagnosed as having nonvalvular atrial fibrillation and newly treated with dabigatran versus warfarin in the United States. *Clin Therapeut*. 2016;38, 545-56.e6.
32. Triana JJ, Castañeda C, Parada L, Otálora-Esteban M, Rosselli D. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:82–6.
33. Ali A, Bailey C, Abdelhafiz AH. Stroke prophylaxis with warfarin or dabigatran for patients with non-valvular atrial fibrillation-cost analysis. *Age Ageing*. 2012;41:681–4.
34. Laliberte F, Cloutier M, Crivera C, Nelson WW, Olson WH, Schein J, et al. Effect of rivaroxaban versus warfarin on health care costs among nonvalvular atrial fibrillation patients: observa-tions from rivaroxaban users and matched warfarin users. *Adv Ther*. 2015;32:216–27.
35. Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2016.
36. Kreczy M, Harenberg J, Wehling M, Obermann K, Lip GY. Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to warfarin in Ger-many. *BioMed Research Int*. 2015;2015:876923.
37. Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two dif-ferent European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:451–62.
38. de Paola AA, Figueiredo E, Sesso R, Veloso HH, Nascimento LO. Effectiveness and costs of chemical versus electrical cardiover-sion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;88(2–3):157–66.
39. Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, Van Veldhuisen DJ, Bosker HA, Kamp O, et al. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation-results from the RATE Control versus Electrical car-dioversion (RACE) study. *Eur Heart J*. 2004;25:1542–9.
40. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Snee A, Blackhouse G, et al. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Int Med*. 2004;141:653–61.
41. Pietrasik A, Kosior DA, Niewada M, Opolski G, Latek M, Kaminski B. The cost comparison of rhythm and rate control strategies in persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;118:21–7.
42. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raati-kainen P, Janzon M, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace*. 2015;17:215–21.
43. Shi L-Z, Heng RUI, Liu S-M, Leng F-Y. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2015;10:816–22.
44. Chang AY, Kaiser D, Ullal A, Perino AC, Heidenreich PA, Turak-hia MP. Evaluating the cost-effectiveness of catheter ablation of atrial fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2014;3:177–83.
45. Aronsson M, Walfridsson H, Janzon M, Walfridsson U, Nielsen JC, Hansen PS, et al. The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace*. 2015;17:48–55.
46. Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Gaebel K, Campbell K, Healey JS, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation for rhythm control of atrial fibrillation. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:262809.
47. Neyt M, Van Brabant H, Devos C. The cost-utility of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and critical appraisal of economic evaluations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:78.
48. Gula LJ, Skanes AC, Klein GJ, Jenkyn KB, Redfearn DP, Manlucu J, et al. Atrial flutter and atrial fibrillation ablation - sequen-tial or combined? A cost-benefit and risk analysis of primary prevention pulmonary vein ablation. *Heart Rhythm*. 2016.
49. Pokorney SD, Hammill BG, Qualls LG, Steinberg BA, Curtis LH, Piccini JP. Cost analysis of periprocedural imaging in patients

- undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114:266–71.
50. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, et al. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:42–8.
51. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1–12.
52. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2009;374:534–42.
53. Reddy VY, Akehurst RL, Armstrong SO, Amorosi SL, Brereton N, Hertz DS, et al. Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. *Europace.* 2016.