



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma

PROTOSCOLOS

Nuevos retos en fibrilación auricular

Coordinadores

Francesc Formiga y José María Cepeda



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

La visión global de la persona enferma

PROTOSCOLOS

Nuevos retos en fibrilación auricular

Coordinadores

Francesc Formiga y José M. Cepeda

© 2018 Sociedad Española de Medicina Interna
Desarrollo editorial: Elsevier España, S.L.U.

Realización y diseño: Moa Comunicación.

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

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

Esta publicación ha sido patrocinada por Daiichi Sankyo.

Depósito legal: B-29490-2018
Impreso en España

Índice de autores

Cristina Arroyo Álvarez

Servicio de Medicina Interna,
Complejo Asistencial de Ávila, Ávila

Marco A. Budiño Sánchez

Servicio de Medicina Interna,
Complejo Asistencial de Ávila, Ávila

César Caro

Servicio de Cardiología,
Hospital Morales Meseguer, Murcia

Jesús Casado

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

José María Cepeda

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

Francesc Formiga

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Bellvitge

Alicia Conde Martel

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín,
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

David Chivite Guillén

Servicio de Medicina Interna,
Programa de Geriátrica, Unidad de Insuficiencia Cardíaca.
Hospital Universitari de Bellvitge IDIBELL,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Javier García Alegría

Unidad de Medicina Interna,
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga

Alejandra Gullón Ojesto

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Alicia Ibáñez

Unidad de Arritmias,
Hospital General Universitario de Alicante

Luis Manzano

Servicio de Medicina Interna,
Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Vascular del Anciano,
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Manuel Montero-Pérez-Barquero

Servicio de Medicina Interna,
IMBIC/Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Raúl Quirós López

Unidad de Medicina Interna,
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga

Demetrio Sánchez Fuentes

Servicio de Medicina Interna,
Complejo Asistencial de Ávila, Ávila

Carmen Suárez Fernández

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Joan Carles Trullàs

Servicio de Medicina Interna,
Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Girona

Agustín Urrutia de Diego

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

Índice de capítulos

I	Fibrilación auricular: una arritmia frecuente y en aumento	1
	Joan Carles Trullàs, Manuel Montero-Pérez-Barquero	
<hr/>		
II	Morbimortalidad y calidad de vida	15
	Jesús Casado, Luis Manzano	
<hr/>		
III	Control del ritmo o control de la frecuencia	31
	Agustín Urrutia de Diego	
<hr/>		
IV	Tratamiento no farmacológico de la fibrilación auricular	54
	José María Cepeda, Alicia Ibáñez, César Caro	
<hr/>		
V	Valoración del riesgo de ictus y de hemorragias en los pacientes con fibrilación auricular	79
	Demetrio Sánchez Fuentes, Marco A. Budiño Sánchez, Cristina Arroyo Álvarez	
<hr/>		
VI	Tratamiento para prevenir el ictus en los pacientes con fibrilación auricular	96
	Javier García Alegría, Raúl Quirós López	

VII	Estrategias para minimizar el riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante. Abordaje de las complicaciones hemorrágicas	112
	Alejandra Gullón Ojesto, Carmen Suárez Fernández	
VIII	Cómo seleccionar el tratamiento anticoagulante más idóneo para cada paciente	131
	Alicia Conde Martel, David Chivite Guillén	

CAPÍTULO I

Fibrilación auricular: una arritmia frecuente y en aumento

Joan Carles Trullàs* y Manuel Montero-Pérez-Barquero**

*Servicio de Medicina Interna, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Girona.

** Servicio de Medicina Interna, IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Definición y diagnóstico

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente. Se define como una arritmia cardíaca con las siguientes características electrocardiográficas: intervalos R-R absolutamente irregulares o que no siguen un patrón repetitivo; ausencia de ondas P definidas en el electrocardiograma (ECG) de superficie; y una longitud del ciclo auricular o intervalo entre dos activaciones auriculares (intervalo P-P) no regular e inferior a 200 ms (lo que traduce una frecuencia auricular superior a 300 latidos por minuto).

El diagnóstico de FA requiere la monitorización del ritmo cardíaco mediante un ECG en el que se registre el patrón típico de FA: intervalos R-R totalmente irregulares y ondas P indistinguibles o no definidas. Por convención aceptada, un episodio que dura un mínimo de 30 segundos se considera diagnóstico¹.

Patrones y tipos de fibrilación auricular

Según la presentación, la duración y la terminación espontánea de los episodios de FA, se distinguen de forma habitual cinco patrones¹:

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

1. **FA diagnosticada por primera vez:** la FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
2. **FA paroxística:** autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 horas, aunque algunos episodios pueden durar hasta 7 días. Aquellos que revierten en los primeros 7 días se considerarán paroxísticos.
3. **FA persistente:** el episodio de FA dura más de 7 días. Incluye los casos que se terminan por cardioversión, sea farmacológica o eléctrica.
4. **FA persistente de larga duración:** FA de duración mayor de 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardíaco.
5. **FA permanente:** el paciente, y el médico, asumen la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardíaco de los pacientes con FA permanente. En caso de que se aplique alguna medida para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como FA persistente de larga duración.

Si los pacientes sufren episodios paroxísticos o persistentes, se empleará el tipo más frecuente para su clasificación. La FA evoluciona desde episodios cortos y poco frecuentes hasta ataques más largos y repetidos. Con el tiempo, en muchos pacientes se desarrollan formas de FA persistentes. Solo un pequeño porcentaje permanece en FA paroxística durante varias décadas (un 2-3% de los pacientes con FA)².

La FA también se puede clasificar en tipos clínicos según las causas subyacentes; hoy día no es recomendable utilizar el término “FA aislada”. Esta taxonomía incluye siete patrones de FA: a) secundaria a enfermedad cardíaca estructural; b) focal; c) poligénica; d) posoperatoria; e) en pacientes con estenosis mitral y válvulas cardíacas protésicas; f) en atletas, y g) monogénica. Estos tipos de FA se pueden superponer y ser difíciles de utilizar en la práctica clínica¹.

Epidemiología de la fibrilación auricular

La FA es la arritmia más común; su prevalencia es del 1,5-2% en la población general. En 2010, el número estimado de varones y mujeres con FA en todo el mundo era de 20,9 millones y 12,6 millones respectivamente, con mayor incidencia en los países desarrollados. Se prevé que en 2030 la población de pacientes con FA en la Unión Europea será de 14-17 millones, con 120.000-215.000 nuevos diagnósticos cada año (uno de cada cuatro adultos sufrirá FA). Estas estimaciones indican que la prevalencia de la FA será de cerca del 3% de los adultos de 20 años o más. El aumento de la prevalencia de FA se puede atribuir a una mejor detección de la FA silente, junto con el envejecimiento y otras entidades que favorecen el desarrollo de FA (hipertensión, insuficiencia cardíaca [IC], enfermedad arterial coronaria, valvulopatía, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica)¹.

La prevalencia de FA en la población general española mayor de 40 años es elevada (el 4,4%). Es similar en varones y mujeres y se incrementa escalonadamente a partir de los 60 años (llegando al 8,5% en los mayores de 60 años y al 16,5% en los mayores de 80 años). Se estima en más de un millón de pacientes con FA en la población española, de los que más de 90.000 están sin diagnosticar^{3,4}.

Causas y factores que predisponen a fibrilación auricular

Mecanismos que conducen a FA

Las principales alteraciones fisiopatológicas que conducen a FA son: el remodelado auricular, las alteraciones en los canales iónicos, las alteraciones en los miocitos, las alteraciones endoteliales y vasculares y los cambios en el sistema nervioso autónomo (hiperinervación simpática). Factores externos de estrés, como la cardiopatía estructural, la hipertensión, posiblemente la diabetes y la propia FA, inducen un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural en las aurículas. La fibrosis es el elemento más importante de este pro-

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

ceso, pero hay otras alteraciones que también predisponen a FA, como la infiltración de grasa (obesidad) en las aurículas, los infiltrados inflamatorios, la hipertrofia de miocitos (dilatación auricular), la necrosis (enfermedad coronaria e IC) y el depósito de amiloide (envejecimiento)¹.

Existen diferentes enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares que, por algunos de los mecanismos antes mencionados, aumentan el riesgo de desarrollar FA^{1,5}.

- **Insuficiencia cardíaca:** la asociación entre IC y FA se desarrolla más adelante en este capítulo.
- **Enfermedad coronaria:** la asociación entre FA y enfermedad coronaria no es muy común, excepto cuando esta se complica con un infarto de miocardio o con IC. La aparición de FA en el contexto de un infarto de miocardio implica un peor pronóstico⁶. La incidencia de FA en pacientes con cardiopatía isquémica estable es más baja (menor del 1%), pero es también un factor de riesgo independiente para mortalidad⁷.
- **Cardiopatías hereditarias:** varias cardiopatías hereditarias se asocian a la FA de inicio temprano:
 - Síndrome de Wolff-Parkinson-White: los pacientes con preexcitación y FA tienen riesgo de conducción rápida a través de las vías accesorias, lo que puede dar lugar a frecuencias ventriculares rápidas, posible fibrilación ventricular y muerte súbita.
 - Miocardiopatía hipertrófica: la FA es la arritmia más común, con una incidencia de aproximadamente el 25%.
 - Canalopatías y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: la prevalencia de la FA varía entre el 5 y el 20% de los pacientes con síndrome de QT largo o síndrome de Brugada, y llega al 70% en el síndrome de QT corto.
- **Otras cardiopatías:** también hay un mayor riesgo de presentar FA en pacientes con miocardiopatías restrictivas (amiloidosis, hemocromatosis, etc.), cardiopatías congénitas, miocarditis y pericarditis.

- **Valvulopatías:** las valvulopatías incrementan el riesgo de aparición de FA en 2,42 veces, y cerca del 30% de los pacientes con FA tiene algún tipo de valvulopatía. Tradicionalmente, se ha dividido a los pacientes con FA en “FA valvular” y “FA no valvular”. La FA valvular se refiere a los pacientes con valvulopatía reumática (con frecuencia, estenosis mitral) o válvulas cardíacas mecánicas. Mientras que la FA implica un incremento del riesgo de tromboembolia para los pacientes con estenosis mitral, no está tan claro para otras valvulopatías como la regurgitación mitral o la valvulopatía aórtica. Por ello, se ha decidido sustituir el término “FA no valvular” por el de “enfermedad subyacente específica”^{1,8}.
- **Hipertensión:** la presencia de hipertensión arterial aumenta el riesgo de desarrollar FA en 1,32 veces. Pese a ser un riesgo relativamente bajo, la alta prevalencia de hipertensión arterial en la población general hace que, de forma global, la cardiopatía hipertensiva sea la afección subyacente más frecuente en pacientes con FA⁹.
- **Diabetes mellitus:** la diabetes mellitus y la FA coexisten con frecuencia debido a su asociación con otros factores de riesgo. El control glucémico intensivo no influye en la tasa de FA de nueva aparición, mientras que el tratamiento con metformina parece asociado con una disminución del riesgo a largo plazo de FA de los pacientes diabéticos^{1,10}.
- **Obesidad:** la obesidad aumenta el riesgo de FA, con un incremento progresivo según el índice de masa corporal. La reducción de peso intensiva, además del control de otros factores de riesgo cardiovascular, se asocia a menos recurrencias y síntomas de la FA^{1,11}.
- **Enfermedades respiratorias:** hay un mayor riesgo de desarrollar FA en pacientes con apnea obstructiva del sueño (incrementa el riesgo por 2,18), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (mayor riesgo a menor valor de FEV1) y con el uso de fármacos como teofilina y agonistas betaadrenérgicos¹.
- **Enfermedad renal crónica:** la FA está presente en el 15-20% de los pacientes con enfermedad renal crónica, y el riesgo de desarrollar FA incrementa a medida que disminuye el filtrado glomerular^{1,12}.

- **Predisposición genética:** la FA, sobre todo la FA que se inicia pronto, tiene un fuerte componente hereditario que es independiente de otras patologías cardiovasculares concomitantes. Hasta un tercio de los pacientes con FA son portadores de variantes genéticas que predisponen a la FA, si bien estas conllevan un riesgo añadido relativamente bajo. Aunque la herencia de la FA es compleja, parece que en la mayoría de casos la susceptibilidad genética es poligénica, es decir, se debe al efecto combinado de distintos tipos de genes. Los defectos monogénicos solo están presentes en el 3-5% de todos los pacientes con FA, incluso en poblaciones jóvenes^{1,13,14}.
- **Causas tóxicas:** los episodios de FA suelen ser frecuentes en pacientes que consumen alcohol, tengan o no miocardiopatía alcohólica subyacente¹⁵. Suele suceder en individuos que ingieren una gran cantidad de alcohol durante los fines de semana o los períodos vacacionales, y el fenómeno se conoce como *holiday heart syndrome*¹⁶. Existe la creencia de que el consumo de cafeína en altas dosis se asocia con palpitaciones y arritmias (incluyendo la FA), pero no hay evidencia científica de que la ingesta de cafeína se pueda asociar con la génesis de arritmias en humanos. Algunos fármacos, como la teofilina y la adenosina, también pueden contribuir al desarrollo de FA¹⁷.
- **Cirugía** (FA posoperatoria): la FA es frecuente tras la cirugía cardíaca (15-45% de los pacientes) y relativamente frecuente en otros tipos de cirugía mayor, sobre todo en pacientes ancianos^{1,18}.
- **Disfunción tiroidea:** hay un mayor riesgo de desarrollar FA en el hipertiroidismo manifiesto que en el subclínico, por lo que se recomienda la determinación de TSH y T4 en todo paciente con diagnóstico de FA sin ninguna otra causa clara subyacente¹⁹.
- **Deporte y FA:** la actividad física mejora la salud cardiovascular y reduce el riesgo de FA, pero la práctica de deportes intensos, sobre todo de resistencia, aumenta el riesgo de FA más tarde en la vida. Esto quizá se deba a las alteraciones del tono autonómico, la carga de volumen durante el ejercicio, la hipertrofia auricular y la dilatación²⁰.

Insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, una asociación peligrosa

Incidencia y prevalencia

En la IC se ponen en marcha diversos mecanismos que pueden predisponer a la FA. Por otro lado, la FA es un factor de riesgo importante e independiente de IC y, a menudo, las dos enfermedades coexisten, en parte debido a que tienen factores de riesgo comunes. La incidencia anual de FA en pacientes con IC incluidos en el Framingham Heart Study fue del 5,4%. De forma similar, la incidencia anual de IC en pacientes con FA en el mismo estudio fue del 3,3%²¹. La prevalencia de FA en pacientes con IC es más variable (desde menos del 10% hasta el 50%) y dependerá de la gravedad de la IC del paciente y de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). Por otro lado, la IC sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA) está presente en un 30% de los pacientes con FA^{22,23}.

Efectos sobre la función cardíaca

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

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

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

El desarrollo de FA en un paciente con IC suele conducir a un deterioro clínico y hemodinámico, predispone a episodios de empeoramiento de la IC, aumenta el riesgo de accidentes tromboembólicos y empeora el pronóstico global a largo plazo²⁴.

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

Pronóstico

Los pacientes con FA e IC concomitante, tanto con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada (50%) como con FEVI reducida (< 40%), tienen peor pronóstico, incluida una mayor mortalidad. Todavía hay pocos datos para los pacientes con FA y la nueva categoría de IC en intervalo medio (FEVI 40-49%)^{26,27}.

Abordaje de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

La estrategia general para el tratamiento de la FA no varía entre los pacientes con IC y otros, pero es conveniente tener en cuenta algunas consideraciones. El único tratamiento con un valor pronóstico probado en estos pacientes es la anticoagulación, por lo que se debe prescribir anticoagulantes orales a todos los pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular. La prevención de la embolia sistémica se aborda más adelante.

Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Además de la anticoagulación, se debe emplear el tratamiento estándar para la IC con FEVI reducida (IC-FER), como se detalla en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología²⁸. Respecto al control de la frecuencia cardíaca, solo los bloqueadores beta y la digoxina son apropiados para la IC-FER debido al potencial inotrópico negativo del verapamilo y el diltiazem. Los bloqueadores beta son la primera opción para pacientes estables con IC-FER, aunque un reciente metaanálisis no encontró ninguna reducción de la mortalidad con el uso de bloqueadores beta, comparados con placebo, en pacientes con FA de base²⁹. En otro metaanálisis de estudios observacionales, la digoxina tuvo un efecto neutro en la mortalidad de los pacientes con FA e IC concomitante³⁰. Por lo tanto, el tratamiento inicial y combinado para el control de la frecuencia cardíaca en la FA con IC-FER debe tener en cuenta las características y los síntomas individuales de cada paciente (p. ej., el inicio de los bloqueadores beta se debe retrasar en pacientes con IC descompensada de forma aguda)¹. Los pacientes con FA e IC-FER que presentan síntomas graves pueden requerir tratamiento para el control del ritmo cardíaco, además del control de la frecuencia. Para los pacientes que sufren IC-FER como resultado de la FA rápida (taquimiocardiopatía), se prefiere una estrategia de control del ritmo. El diagnóstico de la taquimiocardiopatía puede ser difícil y a veces requiere la restauración del ritmo sinusal. La ablación con catéter, comparada con la administración de amiodarona, reduce de forma significativa la FA recurrente en pacientes con FA e IC-FER. Algunos pacientes con IC-FER y FA pueden recuperar la función sistólica del ventrículo izquierdo tras la ablación^{31,32}.

Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc)

El diagnóstico de la IC-FEc en pacientes con FA es problemático debido a la dificultad de separar los síntomas causados por la IC de los causados por la FA. La ecocardiografía puede ser útil para detec-

tar la IC-FEC en pacientes con FA al proporcionar evidencia de cardiopatía estructural relevante o medir el grado de disfunción sistólica. Aunque la concentración de péptidos natriuréticos forma parte de la evaluación diagnóstica de la IC-FEC, estos están elevados en los pacientes con FA y se desconoce el valor de corte óptimo para el diagnóstico. El tratamiento de los pacientes con FA e IC-FEC se debe centrar en el control del equilibrio de fluidos y de las entidades concomitantes, como la hipertensión y la isquemia miocárdica. La cardioversión se debe reservar para mejorar los síntomas, ya que, hasta la fecha, no hay un tratamiento específico para mejorar el pronóstico en la IC-FEC¹.

¿Control de la frecuencia o control del ritmo?

Independientemente de la estrategia a largo plazo que se decida, es siempre necesario un adecuado control inicial de la frecuencia ventricular para una mejor vigilancia de los síntomas. Durante años se ha considerado que intentar restaurar el ritmo sinusal en pacientes con IC sería la mejor estrategia para el control de síntomas. A pesar de ello, e igual que para la población general sin IC, no se ha demostrado que la estrategia de control del ritmo sea superior al control de la frecuencia en los pacientes con IC y FA³³. Por eso, la estrategia que se decida debe ser siempre individualizada. El control de la frecuencia puede ser más adecuado en algunos pacientes, sobre todo entre quienes tengan facilidad para realizarlo, dificultad para mantener el ritmo sinusal a largo plazo y una buena tolerancia a las palpitaciones. Por el contrario, los pacientes con una mala tolerancia hemodinámica o clínica y con dificultad para controlar la frecuencia cardíaca pueden ser candidatos a control del ritmo.

Frecuencia cardíaca objetivo

El objetivo debe ser controlar la frecuencia cardíaca tanto en reposo como en ejercicio, pero lo que no está tan claro es cuál debe ser la frecuencia cardíaca a la que hay que llegar. En el estudio

RACE II (que comparó estrategias de control estricto y control menos estricto de la frecuencia cardíaca en FA), un 10% de los pacientes con FA permanente tenían historia de IC. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los objetivos principales del estudio³⁴. A pesar de que no hay una evidencia sólida a favor de una u otra estrategia, parece razonable recomendar en principio un control menos estricto de la frecuencia. En aquellos pacientes que permanezcan muy sintomáticos a pesar de esta estrategia, podría ser entonces más recomendado un control más preciso de la frecuencia.

Control del ritmo

El éxito en el paso a ritmo sinusal y su mantenimiento a largo plazo dependen fundamentalmente del tiempo de evolución de la arritmia y de otros factores, como el tamaño de la aurícula izquierda. La cardioversión eléctrica puede ser de elección ante un primer episodio de FA, pero en aquellos pacientes con episodios recurrentes de FA, o cuando se produce una rápida recaída tras la cardioversión eléctrica, se debe plantear el empleo de fármacos. El antiarrítmico de elección (por su efectividad y perfil de seguridad) en pacientes con FA e IC es la amiodarona (se puede emplear en pacientes con IC o cardiopatía isquémica, aunque la mayoría de los estudios sobre la cardioversión de la FA excluyeron a los pacientes con IC grave). Los fármacos del grupo IC (la flecainida y la propafenona) son eficaces para la cardioversión farmacológica, pero solo deben emplearse en pacientes sin cardiopatía isquémica significativa ni IC, para evitar el riesgo de arritmias ventriculares que puedan ser mortales. El verapamil se puede administrar a pacientes con IC leve (NYHA I-II), incluidos aquellos con cardiopatía isquémica, siempre que no presenten hipotensión o estenosis aórtica grave. No se recomienda el uso de la dronedarona porque aumenta la mortalidad de los pacientes con IC recientemente descompensada (con o sin FA). Por último, el sotalol debe ser usado con precaución por un posible incremento en el riesgo de *torsade de pointes*¹.

Bibliografía

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
2. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050-6.
3. Montes-Santiago J, Rodil V, Formiga F, Cepeda JM, Urrutia A; Working Group on Heart Failure and Atrial Fibrillation of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Features and costs of patients admitted for cardiac arrhythmias in Spain. *Rev Clin Esp*. 2013;213:235-9.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
5. Ganz LI. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation. UpToDate versión 19.3. Actualizado a 24 de agosto del 2011.
6. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000;140:878-85.
7. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol*. 1988;61:714-7.
8. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1996;77:96-8.
9. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62.
10. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1421-8.
11. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:620-5.
12. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26-32.

13. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010;304:2263-9.
14. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22:297-306.
15. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:281-9.
16. Ettinger PO, Wu CF, De la Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978;95:555-62.
17. Van der Hooft CS, Heeringa J, Van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2117-24.
18. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1332-7.
19. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7895.
20. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2009;11:1156-9.
21. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-5.
22. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6A):2D-8D.
23. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422-34.
24. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:197-204.
25. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1570-3.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

26. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:676-83.
27. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
29. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43.
30. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
31. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, 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.
32. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.
33. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
34. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-73.

CAPÍTULO II

Morbimortalidad y calidad de vida

Jesús Casado* y Luis Manzano**

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

**Servicio de Medicina Interna, Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Vascular del Anciano, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

En la actualidad, la fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica habitual, con una estrecha relación con la edad y con la coexistencia de numerosas comorbilidades. En consecuencia, debido al progresivo envejecimiento de la población y la cronificación de patologías cardiovasculares, se calcula que su prevalencia se duplique en los próximos 30 años¹.

La presencia de esta arritmia va a implicar la existencia de una serie de condicionantes y alteraciones hemodinámicas que serán causantes del desarrollo de un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Las consecuencias clínicas más significativas serán los episodios cardioembólicos y la disfunción ventricular izquierda que puede conducir a la insuficiencia cardíaca (IC). Ambas circunstancias serán en última instancia las responsables de una considerable reducción en la capacidad al ejercicio, del deterioro de la calidad de vida y del incremento de hospitalizaciones y de la mortalidad (tabla 1).

Morbilidad de la fibrilación auricular

Disfunción ventricular izquierda

En la FA existen diferentes mecanismos hemodinámicos que desempeñan un papel relevante en la génesis de la disfunción ventricular izquierda:

Tabla 1. Repercusión clínica de la fibrilación auricular

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

FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca.

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

La repercusión clínica de la disfunción ventricular tendrá un amplio espectro, desde síntomas iniciales leves relacionados con la reducción del gasto cardíaco, desarrollo de IC o incluso aparición de una miocardiopatía aguda dependiente de la taquicardia.

A corto plazo, los síntomas iniciales son inespecíficos y secundarios a la reducción del gasto cardíaco. Los pacientes pueden presentar un descenso en sus cifras habituales de presión arterial, ortostatismo, mareo, disnea y astenia, así como una reducción en la tolerancia al ejercicio fruto de cierto grado de congestión pulmonar incipiente. Por eso, un abordaje adecuado de los pacientes con FA incluye evaluar en primer lugar la existencia de estos síntomas descritos relacionados con la presencia de FA. Con esta finalidad, se ha elaborado una tabla para cuantificar los síntomas, que ha adoptado la Sociedad Europea de Cardiología en sus recomendaciones² (tabla 2). Esta tabla solo considera síntomas que pueden ser atribuidos exclusivamente a la FA y que puedan ser reversibles una vez que se restaura el ritmo sinusal o bien se consigue un adecuado control de la frecuencia cardíaca.

En fases iniciales, el deterioro funcional del ventrículo izquierdo puede volver a la normalidad si se restablece el ritmo sinusal³. Sin embargo, cuando esta disfunción ventricular se perpetúa en el tiem-

Tabla 2. Escala EHRA modificada (European Heart Rhythm Association) de síntomas relacionados con la fibrilación auricular

Clasificación de síntomas relacionados con la fibrilación auricular	
EHRA I	Sin síntomas
EHRA 2a	Síntomas leves. La actividad diaria no se afecta
EHRA 2b	Síntomas moderados. La actividad diaria no se afecta, pero los síntomas provocan preocupación al paciente
EHRA 3	Síntomas graves. La actividad diaria se afecta
EHRA 4	Síntomas incapacitantes. Imposibilidad de realizar tareas de la vida diaria

po puede condicionar el desarrollo de IC. La FA y la IC coexisten con alta frecuencia, de tal manera que la FA puede estar presente entre un 10 y un 50% de los pacientes con IC^{4,5}, independientemente de su fracción de eyección⁶. Esta variabilidad de asociación va a estar condicionada en parte por el grado funcional de la New York Heart Association (NYHA) y la gravedad de la IC.

La relación entre ambas entidades no solo es muy estrecha, sino que cada una de ellas puede predisponer a la otra a través de diferentes mecanismos, como el remodelado miocárdico, la activación de mecanismos neurohormonales y el deterioro funcional del ventrículo izquierdo mediado por la taquicardia^{7,9}. Este último mecanismo hace referencia a una miocardiopatía aguda y específica de la propia taquicardia, que puede ser reversible si la frecuencia cardíaca termina por ser controlada. Entre los mecanismos que influyen en el desarrollo de esta miocardiopatía específica se encuentran el agotamiento miocárdico, la isquemia, una regulación anormal del calcio y el remodelado miocárdico⁹.

Independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los pacientes con AF e IC concomitante van a ver empeorado su pronóstico, incluyendo un incremento de mortalidad¹⁰.

Infartos cerebrales

La actividad auricular desorganizada que implica la existencia del ritmo supraventricular irregular ocasionará un deterioro en la función mecánica auricular que conduce a un estasis sanguíneo. Esta situación incrementará el riesgo de desarrollar trombos, principalmente en la aurícula izquierda. El efecto protrombótico se ve incrementado, además, debido a que en la FA se encuentran aumentadas las concentraciones plasmáticas del factor Von Willebrand, que es un marcador de daño tanto endocárdico como endotelial¹¹.

Por todas estas circunstancias, la mayor complicación de la FA es la aparición de episodios embólicos arteriales, de los cuales el infarto cerebral es el que tiene una mayor representación clínica. Los episodios embólicos arteriales en otras localizaciones tienen una menor repre-

sentación clínica, estimándose que representan en torno al 7%¹². Se calcula que el 20-30% de los pacientes con un episodio cerebrovascular isquémico son diagnosticados de FA antes, durante o después del suceso inicial¹³. En términos generales, la aparición de un infarto cerebral puede incrementarse hasta en 5 veces con respecto a pacientes que no sufren FA; además, uno de cada 5 infartos cerebrales se debe a la FA como principal causa fisiopatogénica. Los infartos cerebrales en pacientes con FA tienen una mortalidad superior a los infartos provocados por otras etiologías, y aquellos pacientes que sobreviven presentan mayores tasas de secuelas neurológicas y de recurrencia². La mortalidad asociada al ictus por FA se encuentra en torno del 25% a los 30 días del suceso, y del 50% a los 12 meses^{14,15}. Este incremento tanto de gravedad como de frecuencia puede ser debido al mayor tamaño de las partículas embolígenas que tienen los pacientes con FA.

Por otro lado, no hay que olvidar que la FA paroxística confiere los mismos riesgos de infarto cerebral que pacientes con FA permanente, por lo que estos pacientes también reducirán su riesgo de episodios cardioembólicos cuando se instaura tratamiento con fármacos anticoagulantes.

El riesgo de desarrollo de sucesos embólicos en pacientes con FA dependerá de la existencia o no de valvulopatía, siendo mayor en aquellos pacientes que la presentan. Pero existen otros factores que modifican el riesgo de embolia en los pacientes con FA no valvular. En un intento de dar respuesta a estas cuestiones, se publicaron dos metanálisis que estudiaron específicamente cuáles son los factores de riesgo para desarrollar un ictus en los pacientes con FA^{16,17}. En el primero de ellos (los antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio), el aumento de la edad, la hipertensión arterial y la cardiopatía estructural (disfunción ventricular izquierda o hipertrofia) fueron buenos factores predictivos de ictus en sujetos con FA, mientras que la evidencia para la diabetes mellitus, el sexo y otras características clínicas fueron menos consistentes¹⁶. En el otro metanálisis (el antecedente de ictus/accidente isquémico transitorio), el aumento de la edad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus

fueron los factores de riesgo independientes más importantes. Con respecto a los hallazgos en el ecocardiograma transesofágico, los factores predictivos independientes de un ictus por FA fueron el eco-contraste espontáneo, la presencia de un trombo en la aurícula izquierda, las placas aórticas complejas y las velocidades bajas en la orejuela izquierda (≤ 20 cm/s)¹⁷.

Con el fin de intentar hacer una aproximación al riesgo clínico que un determinado paciente con FA tiene de desarrollar episodios cardioembólicos, se han elaborado numerosos algoritmos de estratificación de riesgo basados en parámetros clínicos. Los algoritmos que hacen referencia al riesgo de sucesos embólicos están centrados en pacientes con FA no valvular, debido a que, como se ha comentado con anterioridad, el riesgo de embolia es muy alto cuando hay valvulopatía asociada y es innecesario que este sea estratificado. El primero de estos algoritmos fue desarrollado en 1995 por un grupo de investigadores en FA¹⁸. El algoritmo ha sufrido diferentes modificaciones a lo largo del tiempo, como se detallará más adelante, bajo el acrónimo de CHADS₂ (*cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke [doubled]*). Se trata de una escala de puntuación donde se asignan dos puntos a la historia de infarto cerebral o accidente isquémico transitorio y un punto cuando el paciente tiene más de 75 años, es hipertenso, diabético o tiene IC¹⁹. El riesgo de sucesos embólicos es de 0,5/100 pacientes/año con una puntuación en la escala de CHADS₂ de 0, comparada con 6,9/100 pacientes/año con una puntuación CHADS₂ de 5 o 6²⁰.

Esta clasificación sufrió una última modificación en la que se añadieron factores de riesgo adicionales, con el fin de precisar mejor el riesgo de desarrollo de episodios embólicos en aquellos pacientes que según CHADS₂ son de bajo riesgo. Esta aproximación, que es la recomendada en las últimas guías europeas, se conoce con el acrónimo de CHA₂DS₂-VASc²¹ (*congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 [doubled], diabetes, stroke [doubled], vascular disease, age 65-74, and sex category [mujer]*) (tabla 3). Esta clasificación también utiliza un sistema de puntuación donde se asignan dos pun-

tos a antecedentes de infarto cerebral o accidente cerebrovascular o si el paciente es mayor de 75 años. Se asigna un punto cuando el paciente tiene entre 65 y 74 años, es hipertenso, diabético, tiene IC o enfermedad vascular (cardiopatía isquémica, ateromatosis aórtica complicada o enfermedad arterial periférica). Aquellos pacientes que según la estratificación del CHA₂DS₂-VASc se valoren con uno o más puntos si son varones o dos o más puntos si son mujeres tendrían indicación de ser anticoagulados.

Dado que estas características clínicas pueden evolucionar a lo largo del tiempo, es fundamental que la estratificación del riesgo se haga de manera continua, ya que un paciente que inicialmente tenga

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

Factor de riesgo	Puntuación
ICC/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
ACVA/AIT/tromboembolia previos	2
Enfermedad vascular (IAM, enfermedad arterial periférica o placa de ateroma)	1
Edad 65-74 años	1
Mujer	1

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

un riesgo tromboembólico bajo puede desarrollar, por ejemplo, hipertensión arterial y diabetes, incrementándose el riesgo de ictus de manera marcada y pasando de no precisar anticoagulación en un principio a necesitarla.

Hospitalizaciones en pacientes con fibrilación auricular

Se estima que, en la actualidad, la FA corresponde a un tercio de todos los ingresos hospitalarios por taquiarritmias, convirtiéndose en la arritmia más frecuente como causa de ingreso hospitalario. En torno al 10-20% de los pacientes con FA precisan al menos un ingreso hospitalario al año²², con un incremento progresivo de la tasa de ingresos en las últimas décadas, que se ha triplicado en Estados Unidos²³. En Europa, las cifras publicadas son similares²⁴. Esto condiciona un significativo incremento en el gasto sanitario, ya que se estima que alrededor del 70% del que se dedica al tratamiento de los pacientes con FA se debe a las hospitalizaciones, la atención de pacientes ingresados y los procedimientos intervencionistas²⁵.

El incremento progresivo en el número de ingresos hospitalarios con relación a la FA está condicionado por la edad de los pacientes: los de edad más avanzada son quienes experimentan de manera dramática un incremento en el número de ingresos por esta afección, mientras que pacientes con edades más bajas mantienen a lo largo del tiempo una estabilidad en las tasas de ingreso.

Las causas principales de ingreso en estos pacientes estarán relacionadas con el desarrollo de síndromes coronarios agudos, descompensación de IC, complicaciones tromboembólicas y tratamiento agudo de la taquiarritmia²⁵. De hecho, la IC es uno de los motivos principales de ingreso hospitalario hoy día en nuestro sistema de salud, y entre los principales causantes de descompensación de IC en los múltiples estudios desarrollados enfocados a esta cuestión se encuentra siempre la FA con mal control de la frecuencia cardíaca.

En definitiva, la FA es una causa muy importante de ingresos hospitalarios y su tendencia es hacia un incremento progresivo, de manera que algunos estudios estiman en 3 millones de sujetos la po-

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

Deterioro cognitivo y demencia vascular en pacientes con fibrilación auricular

Tal y como se ha comentado con anterioridad, la FA condiciona la aparición de infartos cerebrales, los cuales pueden ser precursores a su vez de un progresivo deterioro cognitivo y del desarrollo de demencia vascular. Sin embargo, no es precisa la existencia de un infarto cerebral establecido para que la FA se relacione con el deterioro cognitivo de los pacientes; la isquemia cerebral silente tiene un papel muy relevante en este contexto. Se estima que hasta en un 30% de los pacientes con FA se pueden detectar microembolias cerebrales cuando se utiliza el Doppler transcraneal²⁶. En una reciente revisión sistemática, se ha puesto de manifiesto que la prevalencia de isquemia cerebral silente en pacientes con FA es del 40%, cuando se utiliza resonancia nuclear magnética, y del 22% cuando se utiliza tomografía computarizada²⁷. Estudios observacionales han revelado que los infartos cerebrales silentes producidos a lo largo del tiempo pueden conducir a un progresivo deterioro de las facultades cognitivas²⁸. Más recientemente, un registro de pacientes ha puesto de manifiesto que el deterioro cognitivo era más prevalente entre pacientes con FA tanto paroxística como permanente cuando se comparaban con pacientes control²⁹.

El hecho de que la FA sea una afección dependiente de la edad tiene una trascendencia de vital importancia en el apartado del de-

terioro cognitivo. Dicho deterioro va a tener una repercusión vital de mayor o menor intensidad en función de la «reserva neurogénica» existente, condicionada en gran medida por la edad y la comorbilidad neurológica del paciente. Sin ir más lejos, se ha encontrado una relación entre un mayor deterioro neurológico en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la presencia de FA³⁰.

Mortalidad de la fibrilación auricular

Diversos estudios epidemiológicos han investigado el impacto de la FA sobre la mortalidad. Quizá el más precoz y relevante sea el estudio de Framingham³¹, en el que se evaluó a pacientes con FA durante cuarenta años. De un total de 5.209 sujetos que pudieron tener seguimiento prolongado, con edades entre 55 y 94 años, 621 desarrollaron FA. Tras ajustar por factores cardiovasculares que pudieran influir en la mortalidad (edad, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio, IC, enfermedad valvular y accidente cerebrovascular), se concluyó que la FA era un marcador independiente de mortalidad, con un *odds ratio* de 1,5 en varones y de 1,9 en mujeres. Resultados de posteriores estudios confieren a la FA un significado pronóstico similar. En el estudio SOLVD³², los pacientes con disfunción ventricular izquierda y FA tenían mayor mortalidad global (34% frente a 23%; $p < 0,001$) y mortalidad atribuida a IC (16,7% frente a 9,4%; $p < 0,001$). Más recientemente, un subanálisis del estudio AFFIRM mostró que los pacientes en ritmo sinusal tenían una considerable reducción en la mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 0,53)³³. Adicionalmente, un estudio observacional de más de 20.000 pacientes mostró que la FA se asociaba con un incremento del riesgo de muerte súbita (HR: 2,47) y de muerte cardiovascular no súbita (HR: 2,98)³⁴.

Teniendo en cuenta la elevada comorbilidad que rodea a la FA, sobre todo a nivel cardiogénico, es posible que esta pueda influir de forma considerable en la mortalidad propiamente atribuida a la FA. Para esclarecer este dilema, en el estudio Framingham se analizó la relación temporal entre FA e IC y su influencia sobre la mortalidad⁷;

se comprobó que, en los pacientes con FA, el desarrollo posterior de IC se asociaba con un incremento en la mortalidad (HR: 2,7 y 3,1, respectivamente, para varones y mujeres). Por otro lado, en los pacientes con IC que desarrollaron FA se observó un aumento en la mortalidad (HR: 1,6 y 2,7, respectivamente, para varones y mujeres). Se concluyó que los pacientes con FA o con IC que también desarrollan la otra condición tienen un peor pronóstico. Varios grupos han investigado el efecto sobre la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que desarrollan FA. En el estudio GUSTO III³⁵, el desarrollo de FA o flúter auricular después de un IAM aumentó el riesgo de muerte (OR: 1,63; IC 95%: 1,31-2,02). En el estudio OACIS³⁶ se demostró que la FA era un factor predictivo independiente de mortalidad a un año en pacientes con IAM a quienes se les había efectuado una angioplastia coronaria dentro de las 24 horas del diagnóstico.

Calidad de vida en pacientes con fibrilación auricular

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

Con la finalidad de intentar arrojar algo de luz a este asunto, Thrall et al.³⁷ realizaron una revisión sistemática, poniendo de manifiesto que los pacientes con FA tienen un detrimento considerable en su calidad de vida cuando se les compara no solo con pacientes sanos (y, por tanto, sin FA), sino también con personas que padecen otras cardiopatías.

Existen muchos condicionantes que van a influir en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes afectados de FA. El detrimento en la tolerancia al ejercicio y la imposibilidad de desarrollar trabajos que hasta entonces podían realizar son algunos de los que tienen mayor relevancia. Por otro lado, incluso cuando los pacientes recuperan el ritmo sinusal, no están exentos de entrar de nuevo en FA, lo que con-

diciona de manera repetitiva una situación de estancamiento en su actividad habitual. Por ello, esta situación genera un alto nivel de ansiedad e incluso depresión. Se ha descrito que hasta un tercio de los pacientes con FA presentan esta situación afectiva, y tanto la ansiedad como la depresión han demostrado ser fuertes factores predictivos del detrimento de la calidad de vida, al igual que sucede en otras enfermedades cardiovasculares (como el IAM)³⁸.

La repercusión en la calidad de vida que pueda tener que adoptar una estrategia de control de ritmo o de frecuencia en la FA es controvertida. Existen estudios que demuestran que la estrategia enfocada a controlar la frecuencia incrementa en mayor medida la calidad de vida que la estrategia de control de ritmo^{39,41}. Sin embargo, estudios más recientes, como es el caso del AFFIRM, no han demostrado modificaciones en la calidad de vida en función de la estrategia utilizada⁴².

En definitiva, la FA representa un proceso patológico con un amplio espectro de manifestaciones clínicas asociadas, y la afección vascular cerebral embólica es la más visible y temida. Otras manifestaciones son más silentes, pero pueden tener como consecuencia un detrimento considerable en la calidad de vida de los pacientes. Por eso, una adecuada valoración integral, no solo de la sintomatología que puedan presentar los pacientes sino también de su riesgo de hemorragia y las indicaciones de tratamiento antitrombótico, puede paliar en gran medida la repercusión clínica que esta taquiarritmia puede acarrear.

Bibliografía

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Jama*. 2001;285:2370-5.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
3. Rodman T, Pastor BH, Figueroa W. Effect on cardiac output of conversion from atrial fibrillation to normal sinus mechanism. *Am J Med*. 1966;41:249-52.

4. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los Servicios de Medicina Interna. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605-10.
5. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:123-7.
6. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1636-40.
7. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-5.
8. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1570-5.
9. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:790-6.
10. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:676-83.
11. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Prognostic value of plasma Von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:3141-5.
12. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study *Circulation*. 2004;110:1042-5.
13. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6.
14. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
15. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-9.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

16. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295-304.
17. Stroke in a working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-54.
18. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: análisis of pooled data from 5 randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-57.
19. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
20. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE; ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:810.
21. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
22. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;167:735-42.
23. 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.
24. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J.* 2001;22:693-701.
25. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4:313-20.
26. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12:192-6.
27. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepe K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:650-6.

28. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29:2125-32.
29. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepe K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:650-4.
30. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:1850-8.
31. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impacto de la fibrilación auricular en el riesgo de muerte: el Framingham Heart Study. *Circulación*. 1998;98:946-52.
32. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:695-703.
33. Corley SD, Epstein AE, Di Marco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-612.
34. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:29-32.
35. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000;140:878-85.
36. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;92:1150-4.
37. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448 e1-e19.
38. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2007;132:1259-64.
39. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-6.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

40. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al.; Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF). Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2003;24:1430-6.
41. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al.; RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:241-7.
42. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149:112-20.

CAPÍTULO III

Control del ritmo o control de la frecuencia

Agustín Urrutia de Diego

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

En el momento de valorar el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), junto con la decisión de la anticoagulación se nos plantea también escoger entre el control del ritmo —es decir, la reversión a ritmo sinusal (RS) mediante métodos no farmacológicos (cardioversión eléctrica o ablación) o mediante el uso de fármacos— o el control de la frecuencia cardíaca, mediante la administración de medicamentos que controlen la respuesta ventricular.

Es difícil aceptar que la recuperación de una situación fisiológica normal, como es el RS, no sea más ventajosa que permitir la perdurabilidad de una situación anómala, como es la FA. Así, hay estudios que demuestran que el RS puede tener ventajas de supervivencia respecto a la FA, pero estas se llegan a perder muy posiblemente por los efectos nocivos que conlleva el empleo de los fármacos actualmente disponibles para lograr el mantenimiento del RS y evitar las recaídas en FA¹. Por otro lado, en contra de la idea de la ventaja del mantenimiento del RS aparecen importantes estudios (AFFIRM y RACE)^{2,3} y otras pruebas (STAF, HOT-CAFÉ)^{4,5}, que han comparado la evolución de los dos tipos de estrategias terapéuticas y que no han demostrado diferencias significativas entre ellas ni en mortalidad ni morbilidad. Por tanto, podemos decir que, salvo algún estudio en ancianos con mejores resultados para el control de frecuencia⁶ y algún estudio de base poblacional con pacientes en la vida real que ha evidenciado que

después de los 5 años la mortalidad era menor para el control del ritmo⁷, las dos estrategias son igualmente válidas.

Esta semejanza global de eficacia de las dos estrategias también se había demostrado en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca (IC)⁸, pero a la luz de los resultados de algunos estudios recientes, en los que se demuestra la bondad de la ablación frente al control de la frecuencia, podría estar empezando a cambiar el paradigma del tratamiento de la FA entre los afectados de FA e IC con depresión de la función sistólica^{9,10,11}.

La elección entre estas dos posibilidades estratégicas hay que tratarla de forma individual y la decisión estará influenciada por el tipo de FA –si es paroxística, persistente o persistente de larga duración–, por otras consideraciones importantes –como la edad del enfermo, la situación funcional, las comorbilidades o las características morfológicas de las aurículas, la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI)– y, además, por la opinión del paciente, una vez informado, dada la potencial morbilidad asociada tanto con la FA como con su tratamiento¹².

Tratamiento de la fibrilación auricular en situación aguda

En esta situación, la gravedad de los síntomas derivados de la FA nos puede llevar a la decisión de restaurar de forma rápida el RS (en los pacientes con deterioro hemodinámico grave) o a decidir, también de forma rápida, controlar la frecuencia cardíaca (en la mayoría del resto de pacientes)¹³.

Una frecuencia ventricular muy rápida puede causar inestabilidad hemodinámica, por lo que es necesario frenarla. Si el paciente está estable, esto se puede lograr con medicación oral (bloqueadores beta, digoxina o antagonistas del calcio no dihidripiridínicos) en pacientes con buena función ventricular. Si la situación es más comprometida y la función ventricular es buena, se pueden administrar bloqueadores beta o verapamilo por vía intravenosa, que enlentecen rápidamente la conducción a través del nodo auriculoventricular. En

los pacientes con insuficiencia cardíaca también se puede emplear la digoxina. En esta situación aguda, sería recomendable lograr mantener una frecuencia media de entre 80 y 100 latidos por minuto. También se puede emplear amiodarona en algunos pacientes, sobre todo en aquellos que tienen una mala función ventricular o en la que esta no es conocida. Las características más importantes de estos fármacos se exponen en la tabla 1.

Se plantea la cardioversión eléctrica o farmacológica en los pacientes con un deterioro hemodinámico grave, en los que permanecen sintomáticos a pesar del intento de controlar su frecuencia cardíaca o en los que se haya decidido que es conveniente lograr el RS.

La cardioversión eléctrica (CVE) parece preferible en la mayoría de los pacientes con un primer episodio detectado de FA, sobre todo en los más jóvenes, en quienes la arritmia es de reciente aparición y el riesgo de recidiva parece ser pequeño¹⁴. Otras indicaciones de la CVE son la FA mal tolerada, la FA paroxística (< 48 horas) y los pacientes con incapacidad para controlar adecuadamente la frecuencia cardíaca. En ocasiones, es el paciente quien, por sus preferencias, y si no hay contraindicación, puede inclinar la decisión hacia la cardioversión. La CVE tiene mal resultado y resulta potencialmente peligrosa en pacientes con FA crónica en quienes han fallado varios intentos para restablecer el RS o han presentado recaídas a corto plazo después de un éxito inicial^{14,15}. Los pacientes con FA de más de 48 horas de duración, de duración desconocida o de menos de 48 horas, con estenosis mitral o con antecedentes de tromboembolia, pueden tener trombos en la aurícula que podrían embolizar. En estos pacientes, la CVE debe retrasarse hasta que haya sido anticoagulado correctamente durante tres a cuatro semanas, o durante menos tiempo si la ecocardiografía transesofágica ha excluido trombos en la aurícula o la orejuela. La anticoagulación se debe mantener durante al menos un mes después de la cardioversión.

La frecuencia de éxito con CVE externa oscila entre el 78 y el 90%¹⁶. El factor más importante en el éxito inmediato es la duración de la arritmia. Otros factores que pueden influir negativamente en

Tabla 1. Fármacos para el control de la frecuencia cardíaca

Fármaco	Administración intravenosa	Administración oral de mantenimiento
Bloqueadores beta		
Metoprolol	2,5-5 mg i.v. en 2 min; máximo 3 dosis	100-200/día (liberación prolongada)
Propranolol	1-3 mg (no más de 1 mg/min)	80-240 mg/8 h
Bisoprolol	No disponible	2,5-10 mg/día
Atenolol	Inicial 2,5 mg (5 ml) en 2,5 min	25-100 mg/día
	Puede repetirse en 5 min hasta respuesta deseada o dosis máxima de 10 mg En infusión 0,15 mg/kg, en 20 min	
Carvedilol	No disponible	3,125-25 mg/12 h
Nevibolol	No disponible	2,5-10 mg/día
Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos		
Verapamilo	0,0375-0,15 mg/kg/i.v. en 2 min	40 mg cada 12 h hasta 360 mg (liberación prolongada)/día
Diltiazem*	Bolo inicial de 0,25 mg/kg en 2 min. Se puede repetir a los 15 min un bolo de 0,35 mg/kg en 2 min, seguido de una perfusión de 10-15 mg/h	60 mg/8 h a 360 mg (liberación prolongada)/día
Digitálicos		
Digoxina	0,5-1 mg	0,125-0,5 mg/día
Otros		
Amiodarona	5 mg/kg en 1 h y 50 mg/h de mantenimiento	100-200 mg/día

*Medicación extranjera: el bajo número de unidades disponible aconseja restringir su uso al tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencia hospitalarios. i.v.: intravenosa.

el mantenimiento del RS a corto plazo (< 30 días) son la edad del paciente, la presencia de insuficiencia cardíaca o de enfermedad vascular, que no sea el primer episodio de FA y un intervalo corto (< 30 días) del episodio previo de FA¹⁷. Para algunos autores, el tamaño de la AI se relaciona con la tasa de éxito de la recuperación del RS, pero para otros está más relacionado con el mantenimiento del RS que con el éxito inmediato de la CVE¹⁸. Si bien la tasa de éxito de la cardioversión, como hemos señalado, es elevada, en el registro ORBIT-AF solo el 51,9% de los pacientes se mantenía en RS en la primera visita de seguimiento (entre la CVE y los 6 meses de seguimiento) y solo el 35,6% en las dos visitas de seguimiento (hasta los 12 meses), por lo que si el paciente es candidato a control del ritmo, la CVE se debe complementar con antiarrítmicos o con ablación¹⁹.

La cardioversión farmacológica (CVF) es menos exitosa que la eléctrica, pero no requiere sedación ni anestesia y puede facilitar la elección del antiarrítmico para prevenir las recurrencias. La mayoría de los pacientes sometidos a CVF necesitan supervisión médica continua y monitorización electrocardiográfica durante la perfusión y un período posterior (aproximadamente, la mitad de la semivida del fármaco) controlando la duración del QRS; se debe suspender la infusión si se ensancha más de un 50% de su valor basal. El efecto secundario más importante es el riesgo de proarritmias, que incluyen taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular, riesgo que casi no se presenta en los pacientes sin enfermedad cardíaca^{13,20,21}. En la tabla 2 se exponen los fármacos disponibles para la CVF con sus dosis y sus posibles complicaciones.

Antes de instituir tratamiento con flecainida o propafenona, debe lograrse el control de la frecuencia con un bloqueador del nodo auriculoventricular (AV) (betabloqueador, diltiazem o verapamilo o digoxina, en caso de que el paciente tenga insuficiencia cardíaca o hipotensión), debido a la posible aparición de un flúter auricular que puede estar asociado con conducción 1:1 a través del nodo AV y causar una frecuencia ventricular muy rápida.

Tabla 2. Fármacos y dosis para la conversión de la fibrilación auricular (de aparición reciente) a ritmo sinusal

Fármaco	Dosis	Dosis de mantenimiento	Efectos secundarios y contraindicaciones
Amiodarona	5 mg/kg i.v. en 1 h	50 mg/h	Flebitis, hipotensión
Flecainida	2 mg/kg i.v. en 10 min o 200-300 mg p.o.	No disponible	Contraindicado en pacientes con cardiopatía estructural. Puede prolongar el QRS y el intervalo QT. Puede aumentar la frecuencia ventricular al convertir la arritmia en un flúter con conducción 1:1
Propafenona	2 mg/kg i.v. en 10 min o 450-600 mg p.o.	1 mg i.v. en 10 min después de esperar 10 min	Contraindicado en pacientes con cardiopatía estructural. Puede alargar el QRS. Enlentecerá la frecuencia ventricular, pero puede aumentarla al convertir la arritmia en un flúter con conducción 1:1
Vernakalant*	3 mg/kg i.v. en 10 min	Segunda perfusión de 2 mg/kg i.v. en 10 min después de 15 min de reposo	Contraindicado en pacientes con hipotensión, ICC NYHA III y IV, intervalo QT prolongado y en síndrome coronario agudo (incluido IM) dentro de los últimos 30 días Corregir hipopotasemia. Precaución en antecedentes de ICC. No recomendado en pacientes con estenosis valvular significativa o cardiopatía estructural

Modificado de Camm, 2010. *El vernakalant está aprobado en Europa para la conversión rápida de la fibrilación auricular de aparición reciente de duración igual o inferior a 3 días en caso de pacientes quirúrgicos y de 7 días o menos en caso de pacientes no quirúrgicos. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, IM: infarto de miocardio; i.v.: intravenoso; p.o.: vía oral.

No parece haber grandes diferencias en la capacidad de conversión de los fármacos comentados, por lo que en los pacientes con aparición reciente de FA (< 48 h) en quienes se decida la cardioversión farmacológica, esta se puede intentar con propafenona o flecainida (cuando no exista cardiopatía estructural) o amiodarona (cuando la haya)¹³. La tasa de conversión esperada es de cerca del 50% a los 15-20 minutos. El sotalol, otros bloqueadores beta o el verapamilo no han demostrado eficacia clínica para la reversión a RS y ya es bien conocida la incapacidad de la digoxina para acabar con la FA.

Para pacientes muy sintomáticos con episodios de FA recurrentes (entre una al mes y una al año), en el momento en que aparezcan los síntomas se puede emplear la modalidad conocida como «píldora de bolsillo», consistente en la toma oral de propafenona o flecainida cuando el paciente nota la aparición de los síntomas. En un estudio de tamaño medio, la propafenona (450-600 mg) o la flecainida (200-300 mg) administradas por vía oral fuera del hospital obtuvieron buenos resultados (95%) y con buen perfil de seguridad (solo 1 de 156 episodios se convirtió en un flúter auricular)¹³. No obstante, antes de instaurar este tratamiento de forma ambulatoria los enfermos deberían haber realizado una prueba en régimen hospitalario.

Tratamiento a largo plazo de la fibrilación auricular

La decisión de qué pacientes necesitan la estrategia de controlar el ritmo frente al control de la frecuencia se ha de individualizar.

Si el control de la frecuencia no consigue el alivio sintomático, o si la FA causa hipotensión o desencadena una insuficiencia cardíaca, podemos plantearnos la necesidad de restaurar el RS. Por el contrario, el alivio sintomático logrado con el control de la frecuencia cardíaca puede convencer al clínico de que esta es la actitud idónea. Sin embargo, es probable que exista una ventana de oportunidad para el mantenimiento del RS, sobre todo en las fases iniciales de la FA (según los datos de AFFIRM)¹ y en pacientes con posibilidades de mantener el RS.

La FA paroxística se suele tratar con más frecuencia con control del ritmo, sobre todo si es muy sintomática, desencadena IC y no hay cardiopatía subyacente o esta es poco significativa. La FA permanente se ha de tratar con control de la frecuencia salvo si se cree posible la restauración del RS cuando la FA se considere como persistente de larga duración. En las formas persistente y persistente de larga duración, la elección dependerá de determinantes individuales, como la afección que la FA pueda conllevar a largo plazo y los síntomas relacionados con la arritmia, además de los factores que influyen en el mantenimiento del RS una vez recuperado, como son la duración de la arritmia, una edad avanzada, cardiopatías asociadas graves, otras comorbilidades y el tamaño de la aurícula izquierda¹³. En la tabla 3 se exponen algunas recomendaciones sobre las estrategias que se deben elegir en la FA.

Ni la mortalidad ni la aparición de IC fue diferente entre los grupos que se trataban con control de la frecuencia y los tratados con control del ritmo en los ensayos AFFIRM, RACE o AF-CHF^{8,22,23}, aunque hay subestudios del RACE y estudios con evaluación de pacientes tratados con ablación mediante catéter que sugieren que la función del ventrículo izquierdo (VI) puede deteriorarse menos o incluso mejorar con tratamiento de control del ritmo^{8,24,25}. Sí parece que las hospitalizaciones son menores con la elección de control de la frecuencia, como lo evidencian los resultados del metanálisis de Caldeira et al.²⁶.

Hay que tener en cuenta que la consecución del RS no significa que cese la necesidad de mantener la anticoagulación, la necesidad de control de la frecuencia o el tratamiento de la cardiopatía subyacente.

Cuando la elección de la estrategia es la de revertir a RS, y la CVE o CVF no han sido suficientes para lograrlo, hay varios métodos alternativos para mantener el RS en los pacientes que son refractarios al tratamiento convencional, incluyendo la ablación por catéter (AC) (fig. 1) o la ablación mediante la cirugía en los pacientes que necesitan una intervención de su cardiopatía.

Tabla 3. Recomendaciones sobre la estrategia terapéutica que elegir en pacientes con fibrilación auricular

Recomendación	Clase*	Nivel*	Referencias
Control de la frecuencia como primera opción en ancianos con FA y síntomas leves (EHRA I)	I	A	Sahriff N et al. ⁶
Se ha de mantener el control de la frecuencia si se decide la opción de control del ritmo para asegurar un buen control de la frecuencia si hay recurrencias de la FA	I	A	Van Gelder et al. ²²
Control del ritmo en paciente con FA sintomática (EHRA ≥ 2) a pesar de un control adecuado de la frecuencia	I	B	Hsu et al. ²⁴ , Singh et al. ³⁹ , Khan et al. ⁴⁰ , Wilber et al. ⁴¹
Control del ritmo en pacientes con descompensación de su cardiopatía por la FA para mejora de los síntomas	Ila	B	Hsu et al. ²⁴ , Khan et al. ⁴⁰ , Wilber et al. ⁴¹ , Talajic et al. ⁴²
Control del ritmo como primera opción en pacientes jóvenes sintomáticos en quienes no se ha descartado la ablación	Ila	C	
Considerar control del ritmo en pacientes con FA secundaria a un desencadenante o a un sustrato claro que se ha corregido (hipertiroidismo, isquemia)	Ila	C	

*Clase de recomendación y nivel de evidencia. Clasificación EHRA (European Heart Rhythm Association). EHRA I: sin síntomas; EHRA II: síntomas leves (sin afectación de las actividades diarias normales); EHRA III: síntomas graves (afectación de las actividades diarias normales); EHRA IV: síntomas incapacitantes (imposibilidad de realizar las actividades diarias normales). FA: fibrilación auricular.

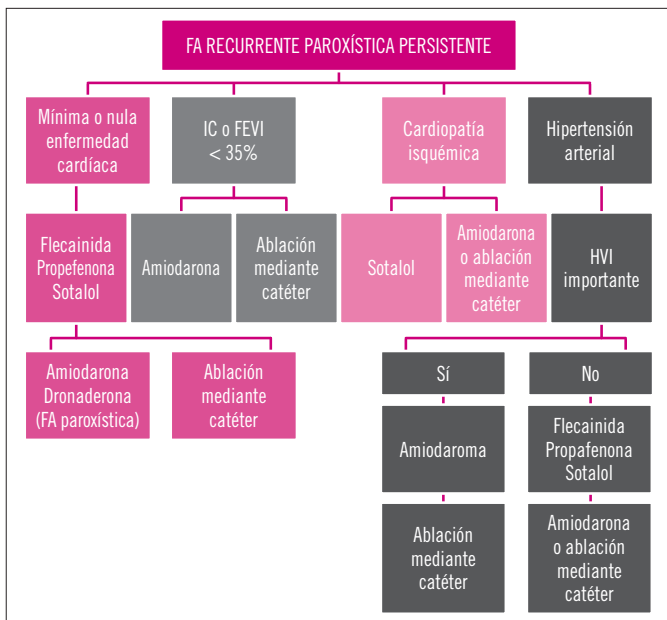


Figura 1. Recomendaciones sobre el tratamiento antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal. IC: insuficiencia cardíaca; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

Ablación con catéter de los focos de activación de la fibrilación auricular

Es la modalidad más empleada de ablación y es un procedimiento que utiliza la energía de radiofrecuencia para lograr una cicatriz no conductora sobre la zona donde nacen los estímulos de la FA, que, por lo general, es el área que rodea las venas pulmonares bloqueando la transmisión de los impulsos de la FA²⁷.

Las indicaciones de la AC se pueden resumir de la siguiente forma:

a) es recomendable en la FA paroxística sintomática refractaria o in-

tolerante al menos a un antiarrítmico de clase I o III; b) es razonable en la FA persistente sintomática, y c) puede ser una opción en la FA persistente de larga duración sintomática. Además, es una opción razonable en las tres formas de FA sintomática (paroxística, persistente y persistente de larga duración) antes de iniciar los antiarrítmicos (clase I o III)²⁸. Últimamente se está demostrando que su aplicación es ventajosa en los pacientes con FA e IC y depresión de la función ventricular^{9,10}. El papel de la AC no está tan claro en ancianos o en pacientes con FA de larga duración.

La tasa de éxito de la AC varía ampliamente (entre un 29 y un 90%). Se han analizado las variables asociadas al resultado y se ha evidenciado que la edad, el tamaño de la aurícula izquierda, la presencia de cardiopatía isquémica, el sexo femenino, la FA persistente o persistente de larga duración y el fallo de los fármacos antiarrítmicos son factores que influyen desfavorablemente en el éxito. Con estos factores, Winkle et al. han elaborado un sistema de puntuación orientativo denominado CAAP-AF *score*¹².

Las complicaciones oscilan entre el 3 y el 5% y son: fístula esófago-auricular (0,02-0,11%), taponamiento cardíaco (0,2-0,5%), parálisis del nervio frénico (0-0,4%), estenosis de las venas pulmonares (1%), embolia gaseosa (< 1%), ictus o accidente isquémico transitorio (0-2%) y complicaciones vasculares (0,2-1,5%)²⁷.

Fármacos para mantener el ritmo sinusal

En los pacientes a quienes se ha conseguido revertir a RS suele ser necesario mantener un tratamiento antiarrítmico con la intención de evitar la recaída en FA. Hay que considerar varios aspectos: la eficacia de este tratamiento es modesta; su éxito clínico es más la reducción que la eliminación de las recaídas; si un fármaco falla, se puede esperar un resultado aceptable con otro fármaco; los efectos proarrítmicos o extracardíacos son frecuentes, y en la elección del fármaco antiarrítmico debe primar más la seguridad que la eficacia. En la tabla 4 se exponen algunas de las características de estos fármacos antiarrítmicos.

Tabla 4. Fármacos para mantenimiento del ritmo sinusal

Fármaco	Dosis	Alarmas ECG*
Disopiramida	100-250 mg/8 h	Intervalo QT > 500 ms
Flecainida	100-200 mg/12 h	Duración del QRS > 25% por encima de la duración anterior al tratamiento
Flecainida LR	200 mg/día	
Propafenona	150-300 mg/8 h	Intervalo QT > 500 ms
Propafenona LR	225-425 mg/12 h	Intervalo QT > 500 ms
Sotalol	80-160 mg/12 h	Intervalo QT > 500 ms
Amiodarona	600 mg/día durante 4 semanas, 400 mg/día durante 4 semanas y 200 mg/día	Intervalo QT > 500 ms

*Signos ECG que indican disminución de la dosis o suspensión. AV: auriculoventricular; ClCr: aclaramiento (*clearance*) de creatinina; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; LR: liberación retardada; VI: ventrículo izquierdo.

Principales contraindicaciones	Enlentecimiento nodo AV
Contraindicado en IC sistólica. Precaución cuando se utiliza junto con fármacos que prolongan el QT	No
Contraindicado si ClCr < 50 mg/ml, en cardiopatía isquémica, en fracción de eyección VI reducida	No
Precaución en presencia de enfermedad del tejido de conducción	
Contraindicado en cardiopatía isquémica, fracción de eyección VI reducida	Ligero
Precaución en presencia de enfermedad del tejido de conducción y enfermedad renal. No disponible	
Contraindicado en presencia de hipertrofia VI significativa, IC sistólica, prolongación QT preexistente, hipopotasemia, ClCr < 50 mg/ml. La insuficiencia renal moderada requiere una adaptación cuidadosa de la dosis	Similar a betabloqueadores a dosis altas
Precaución cuando se utiliza junto con fármacos que prolongan el QT. Las dosis de antagonistas de la vitamina K o de digoxina deben ser reducidas	10-12 lpm en FA

En la actualización de su metanálisis, Lafuente-Lafuente et al.²⁹ incluían sobre todo estudios de pacientes sin cardiopatía grave concomitante, en quienes se comparaba los antiarrítmicos frente a placebo: tanto los antiarrítmicos de clase IA (disopiramida, quinidina) como los de clase IC (flecainida, propafenona) y los de clase III (amiodarona, dronedarona, sotalol) redujeron significativamente la recurrencia de la FA (OR: 0,19-0,70) con un número necesario de 3 a 16 pacientes que se debían tratar para beneficio (NNTB). Los bloqueadores beta (metoprolol) también disminuyeron las recurrencias de la FA (OR: 0,62; IC: 0,44-0,88) con NNTB de 9. Con todos los fármacos se registraron retiradas por efectos secundarios. Los fármacos de clase IA y el sotalol se asociaron con un incremento en la mortalidad por todas las causas. La amiodarona es una buena opción en pacientes con recurrencias frecuentes y sintomáticas de la FA cuando no son eficaces otras alternativas. Además, a diferencia de los otros fármacos, puede emplearse en pacientes con IC. También tiene efecto proarrítmico, por lo que se debe vigilar el intervalo QT³⁰, aunque según el estudio comentado de Lafuente-Lafuente et al. es uno de los fármacos menos proarrítmogénicos, junto con la dronedarona y la propafenona²⁹. Por otra parte, presenta una serie de efectos secundarios importantes a largo plazo (tirotoxicidad, toxicidad pulmonar y hepática) que obligan a elegir con cuidado su uso³¹ y emplearla, precisamente, en las situaciones en las que otros fármacos hayan fallado³². La flecainida dobla aproximadamente la probabilidad de mantener el RS que el placebo. En un principio, se empleó en la FA paroxística, pero actualmente también se utiliza para mantener el RS después de la cardioversión. Se recomienda añadir un fármaco que enlentezca la conducción del nodo AV debido a la capacidad de convertir la FA en flúter, que podría conducirse rápidamente a los ventrículos, ya que la flecainida no bloquea el nodo AV, circunstancia similar a la de la propafenona. El sotalol es menos efectivo que la amiodarona, pero en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica no fue inferior a ella³³. Su efecto proarrítmico deriva de la prolongación del QT o la bradicardia, que se han de vigilar en el ECG. Los bloqueadores beta tienen menos ca-

pacidad de evitar las recurrencias, excepto en el contexto de hipertiroidismo o de FA inducida por el ejercicio. La dronedarona se recomienda en la actualidad para el mantenimiento del RS solo en los pacientes clínicamente estables con historia de FA paroxística o persistente después de la cardioversión efectiva y sin cardiopatía³⁴.

Control de la frecuencia

Hay dos razones importantes para intentar mantener un ritmo ventricular que no sea rápido en pacientes con FA: a) evitar la inestabilidad hemodinámica o síntomas tales como palpitaciones, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, sensación de desmayo o baja capacidad de esfuerzo, y b) evitar la taquimiocardiopatía.

Para controlar la frecuencia utilizamos fármacos que enlentecen la conducción del nodo AV, como un bloqueador beta, digoxina en pacientes con hipotensión o insuficiencia cardíaca, situación en que se puede combinar con los bloqueadores beta o un antagonista del calcio como el diltiazem o el verapamilo, en pacientes con buena función ventricular izquierda. La amiodarona es también eficaz, aunque no se utiliza como un tratamiento primario para el control de la frecuencia (fig. 2). En la tabla 5 se exponen diversas recomendaciones para el empleo de los fármacos para controlar la frecuencia cardíaca. En la tabla 1 ya han quedado expuestas sus características principales, pero, además, se puede puntualizar que los bloqueadores beta pueden ser especialmente útiles en presencia de un tono simpático aumentado o de cardiopatía isquémica asociada a la FA.

El tratamiento a largo plazo con bloqueadores beta se ha mostrado efectivo y seguro en comparación con placebo y digoxina. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem), son efectivos para el control agudo y crónico de la frecuencia de la FA, aunque su administración debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica por sus efectos inotrópicos negativos. La digoxina es efectiva para el control de la frecuencia en reposo, pero no durante el ejercicio. Junto con un bloqueador beta, puede ser eficaz para controlar la frecuencia durante el ejercicio en

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

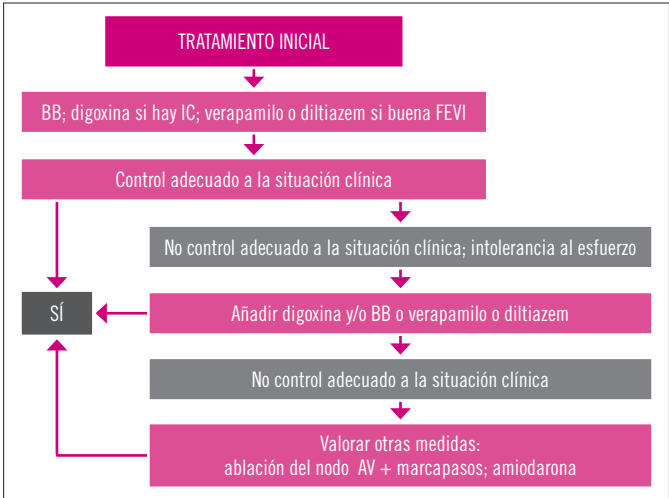


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la fibrilación auricular permanente: control de la respuesta ventricular. AV: auriculoventricular; BB: bloqueadores beta; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca.

pacientes con y sin IC. La digoxina tiene interacciones con otros fármacos y sus efectos adversos son frecuentes, aunque bien conocidos por los clínicos, ya que se lleva utilizando desde hace muchos años. La amiodarona es un fármaco eficaz, también, para controlar la frecuencia cardíaca, y su administración intravenosa es bien tolerada en pacientes hemodinámicamente inestables. Como hemos comentado, su uso para el tratamiento crónico debe seleccionarse muy cuidadosamente para aquellos casos en los que las medidas convencionales no se hayan demostrado eficaces. Su uso no debería ampliarse con la intención de mantener la frecuencia cardíaca sin monitorización en aquellos enfermos que se haya utilizado para la reversión a RS, precisamente por esos efectos adversos, y se debería emplear algún otro de los fármacos comentados más arriba.

Tabla 5. Recomendaciones en el empleo de los fármacos para controlar la frecuencia cardíaca

Recomendaciones	Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> • En la mayor parte de pacientes con FA persistente o permanente, un bloqueador beta oral o un antagonista del calcio no dihidropiridínico si la función ventricular está conservada • Digoxina oral en pacientes con IC o disfunción asintomática del VI y en pacientes sedentarios • Tratamiento i.v. en situaciones agudas (en ausencia de preexcitación): <ul style="list-style-type: none"> – Bloqueadores beta, con precaución en pacientes con IC o hipotensión o antagonista del calcio i.v. no dihidropiridínico si la función ventricular es buena – Digoxina o amiodarona i.v. en pacientes con IC 	Clase I
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento i.v. en las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> – Amiodarona i.v. cuando los fármacos mencionados son ineficaces o están contraindicados 	Clase IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Ablación del nodo AV y marcapasos cuando el tratamiento médico es ineficaz, no tolerado o no se puede emplear 	Clase IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona oral cuando la combinación con bloqueadores beta o digoxina o los antagonistas del calcio no controlan adecuadamente la frecuencia ventricular en reposo y durante el ejercicio 	Clase IIb
<ul style="list-style-type: none"> • Digoxina oral como fármaco único en la FA paroxística • Ablación del nodo AV como tratamiento de primera elección 	Clase III

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

La frecuencia objetivo se desconocía hasta los resultados del estudio AFFIRM, que consideraba conveniente alcanzar una frecuencia cardíaca en reposo ≤ 80 latidos por minuto (lpm) y una frecuencia durante el ejercicio moderado entre 90 y 115 lpm². No obstante, los resultados del estudio RACE II³⁵, en el que se comparaba una estrategia de control estricto de la frecuencia cardíaca con el objetivo de menos de 80 lpm en reposo con un incremento adecuado durante el esfuerzo frente a una estrategia de control más laxo con un objetivo de 110 lpm en reposo, evidenciaban que los síntomas, los episodios adversos y la calidad de vida eran similares en los dos grupos, con menos visitas hospitalarias para los pacientes con control laxo, por lo que la estrategia de no controlar tan estrictamente la frecuencia cardíaca en algunos pacientes, como aquellos que no tienen síntomas importantes derivados de la frecuencia cardíaca, parece una estrategia correcta. Algunas guías recomiendan preferentemente control laxo con un control estricto para los pacientes con síntomas persistentes o deterioro de la función ventricular³⁶.

Si se elige un control laxo para los pacientes asintomáticos con FA persistente y función ventricular estable ($> 40\%$), se debe controlar la evolución de la función ventricular³⁷. Si el paciente se mantiene sintomático, sobre todo por palpitaciones rápidas o irregularidad, se puede intentar un control más estricto de la frecuencia cardíaca hasta que se mantenga asintomático o bien se considere que los síntomas se deben más a la cardiopatía subyacente que a la FA. Cuando se decida adoptar el control estricto de la frecuencia cardíaca (FC en reposo < 80 lpm, y < 110 lpm con el ejercicio moderado) se recomienda mantener un control con Holter de 24 horas para valorar la presencia de bradicardia excesiva o pausas. Si los síntomas se relacionan con el ejercicio, puede realizar una prueba de esfuerzo. La elección del fármaco dependerá de la edad, la cardiopatía subyacente y la frecuencia objetivo (fig. 3).

En pacientes que padecen IC y FA crónica con una respuesta ventricular no controlada a pesar de un tratamiento médico correcto, la ablación del nodo AV y un resincronizador puede representar una alternativa útil³⁸.

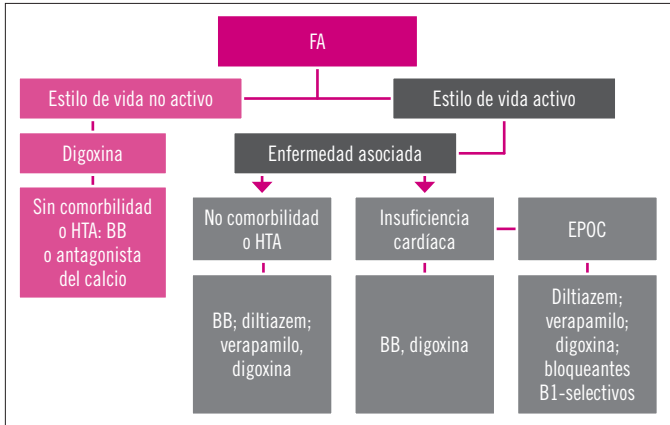


Figura 3. Elección del fármaco para control de la frecuencia cardíaca. BB: betabloqueador; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 6. Situaciones clínicas que nos pueden orientar hacia una de las dos estrategias de tratamiento

Control del ritmo	Control de frecuencia
<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 65 años • Primeros episodios de FA • Ausencia de hipertensión arterial • Diámetro de la AI pequeño • Mala tolerancia a la FA • FA secundaria a precipitante tratado y corregido • Probablemente algunos pacientes con FA e IC sistólica • Preferencia del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 65 años (sobre todo, los ancianos) • Recurrencias • Diámetro de la aurícula izquierda grande • Fracaso o contraindicación para los fármacos antiarrítmicos • En presencia de hipertensión arterial o cardiopatía isquémica • Preferencia del paciente

AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca.

En la tabla 6 se exponen las recomendaciones sobre las situaciones en las que se podría elegir la estrategia de control del ritmo o control de la frecuencia.

Bibliografía

1. Corley SD, Epstein AE, Di Marco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13.
2. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Boker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-40.
4. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-6.
5. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kapton B, Kołodziej P, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: The results of the Polish how to treat chronic atrial fibrillation (HOT CAFE) study. *Chest*. 2004;126:476-86.
6. Shariff N, Desai RV, Patel K, Ahmed MI, Fonarow GC, Rich MW, et al. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126:887-93.
7. Ionescu-Iltu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012;172:997-1004.
8. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse D, Dorian P, Lee K, et al. AF. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
9. Link MS. Paradigm Shift for Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378:468-9.
10. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.

11. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70:1949-61.
12. Winkle RA, Jarman JWE, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Hear Rhythm.* 2016;13:2119-25.
13. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12:1360-420.
14. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-Term Risk of Recurrent Atrial Fibrillation as Documented by an Implantable Monitoring Device: Implications for Optimal Patient Care. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:47-52.
15. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2003;139:1009-17.
16. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360:1275-9.
17. Jaakkola S, Lip GYH, Biancari F, Nuotio I, Hartikainen JEK, Ylitalo A, et al. Predicting Unsuccessful Electrical Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation (from the AF-CVS Score). *Am J Cardiol.* 2017;119:749-52.
18. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Yap YG, Ward D, Camm AJ. Initial Energy Setting, Outcome and Efficiency in Direct Current Cardioversion of Atrial Fibrillation and Flutter. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1498-504.
19. Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, et al. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2017;185:59-66.
20. Camm AJ. Safety considerations in the pharmacological management of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008;127:299-306.
21. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, 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;64:2245-80.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

22. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. With Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;347:1834-40.
23. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568-76.
24. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *N Eng J Med*. 2004;351:2373-83.
25. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2803-17.
26. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2011;22:448-55.
27. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Chugh A, Crawford T, Good E, Pelosi F, et al. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:9-14.
28. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythmia*. 2017;33:369-409.
29. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;28;(3)CD005049.
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
31. Bhatia S, Sugrue A, Asirvatham S. Atrial Fibrillation: Beyond Rate Control. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:373-80.
32. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A Practical Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone: 2007. *Hear Rhythm*. 2007;4:1250-9.
33. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U Waves Precede Torsades de Pointes in Long QT Syndrome. A Systematic Electrocardiographic Analysis in Patients With Acquired and Congenital QT Prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:143-9.
34. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations): A Report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1935-44.
35. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-73.
 36. Kotecha D, Breithardt G, Camm AJ, Lip GYH, Schotten U, Ahlsson A, et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: The 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace.* 2018;20:395-407.
 37. Di Biase L, Habibi M. Arrhythmias: Atrial fibrillation in heart failure-time to revise the guidelines? *Nat Rev Cardiol;* 2018. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2018.20>.
 38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.
 39. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-72.
 40. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008;359:1778-85.
 41. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:333-40.
 42. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, et al. Maintenance of Sinus Rhythm and Survival in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1796-802.

CAPÍTULO IV

Tratamiento no farmacológico de la fibrilación auricular

José María Cepeda*, Alicia Ibáñez** y César Caro***

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

**Unidad de Arritmias, Hospital General Universitario de Alicante.

***Servicio de Cardiología, Hospital Morales Meseguer, Murcia.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación caótica de las aurículas que provoca un deterioro de su función mecánica. La fisiopatología de la FA es compleja, y para su correcto tratamiento es importante comprender bien todos los factores implicados.

El desarrollo de la FA supone la coexistencia de disparadores de la arritmia (actividad auricular ectópica) y de un sustrato arritmogénico (circuitos de reentrada más o menos estables) que condicionan su inicio y perpetuación.

Los disparadores más frecuentes son los focos ectópicos situados en la desembocadura de las venas pulmonares¹, pero hasta en un 4% de las ocasiones los focos ectópicos son extrapulmonares (vena cava superior, *crista terminalis*, seno coronario, fosa oval o ligamento de Marshall).

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

La clínica de los pacientes con FA es variable: desde totalmente asintomática hasta la presentación de síntomas invalidantes para el paciente. Por regla general, las principales metas del tratamiento en los pacientes con FA son la reducción del riesgo de tromboembolias y el alivio de los síntomas.

Estas dos metas se pueden conseguir con tratamiento farmacológico, que no es el tema de este capítulo, y con tratamiento no farmacológico.

Para el control de los síntomas (palpitaciones, disnea, mareo), podemos optar por una estrategia de control del ritmo cardíaco o control de la frecuencia cardíaca, que es la elegida en la mayor parte de los pacientes.

Bien es sabido que la presencia de FA se asocia de forma independiente con un aumento de 2 veces el riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones. Además, supone un aumento de hospitalizaciones y una reducción de la calidad de vida.

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

La ausencia de fármacos antiarrítmicos eficaces y seguros ha conducido al desarrollo de métodos no farmacológicos como tratamiento alternativo de la FA. Los dos más frecuentes son la ablación con catéter y la cirugía.

Estrategia de control de frecuencia

Implante de marcapasos y ablación del nodo auriculoventricular

Fue el primer tratamiento intervencionista disponible para el control de la frecuencia cardíaca (FC) en la FA. Debido a la aparición de la ablación de la FA, sus indicaciones se han restringido en la actualidad de manera muy importante.

Indicaciones de la ablación del nodo auriculoventricular

La ablación del nodo auriculoventricular (NAV) y el implante de marcapasos pueden controlar la frecuencia cardíaca cuando la medicación es ineficaz. La principal indicación de la ablación del NAV es la FA permanente, que no se considera candidata para las técnicas de ablación de FA, o si fallan esas técnicas, con una FC elevada que no se controla adecuadamente mediante fármacos, dado que la persistencia de un ritmo cardíaco alto puede conducir a dilatación cardíaca con disfunción sistólica y aparición de insuficiencia cardíaca, lo que se denomina «taquimiocardiopatía».

Metodología de la ablación del nodo auriculoventricular

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

El éxito de la ablación se acerca al 100% de los casos, y se suele acompañar de una mejoría de los síntomas del paciente, de la clase funcional y de la fracción de eyección, en caso de que estuviera deprimida antes de la ablación.

Complicaciones de la ablación del nodo auriculoventricular

Existen dos complicaciones especialmente graves descritas con relación a la ablación del nodo AV: la muerte súbita por *torsade de pointes* (debido a la bradicardia provocada por la ablación del nodo) y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En su serie de 334 pacientes, Ozcan et al.⁶ describen nueve muertes súbitas por fibrilación/taquicardia ventricular polimorfa (lo que supone un 2,7%), que se relacionó con la programación del marcapasos a una FC excesivamente baja, en comparación con el ritmo rápido que presentaba el paciente antes de la ablación. Esta complicación no se ha descrito en series más recientes, en las que se ha tenido la precaución de programar el marcapasos a una frecuencia más elevada (> 75 lpm) durante 1-3 meses.

Otra complicación es la aparición de insuficiencia cardíaca. Estudios recientes han demostrado que la estimulación ventricular derecha en pacientes con mala función ventricular puede empeorar esta función, ya que provoca una desincronización de los ventrículos y contribuye a causar insuficiencia cardíaca. En el estudio DAVID⁷, una muestra aleatorizada de pacientes recibió un desfibrilador automático implantable (DAI) monocameral programado en VVI a 40 lpm (no estimulación en el ventrículo derecho [VD]) y otros a recibir DAI bicameral programado en DDD, por tanto, con estimulación en VD. En el seguimiento, se vio un aumento significativo de la mortalidad y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los pacientes con estimulación en ápex de VD.

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

Tipo de marcapasos en la ablación del nodo auriculoventricular

El implante de un marcapasos VVIR es lo adecuado en la mayoría de los pacientes que tienen una función ventricular normal y se hallan en FA permanente.

Si se trata de pacientes con FA o flúter paroxístico, con mal control y función ventricular normal, y se decidiera realizar una ablación del nodo AV, el modo de estimulación adecuado sería un marcapasos DDDR.

Sin embargo, en los pacientes con disfunción ventricular o regurgitación mitral, la estimulación en ápex del VD puede ser deletérea. Por ello, en este caso se debería considerar el implante de un marcapasos biventricular, que puede contrarrestar el efecto negativo de la estimulación en el VD resincronizando los ventrículos.

En pacientes sometidos a ablación del nodo AV y con integridad del sistema específico de conducción, se puede optar por la estimulación en el haz de His, que evita la asincronía ventricular, aunque es una técnica muy compleja y con alto riesgo de dislocación del electrodo.

Estrategia de control del ritmo

Cardioversión eléctrica

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

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

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

Hay varios estudios que han comparado el choque bifásico o monofásico en la CVE transtorácica de la fibrilación auricular. En los estudios de Mittal et al.⁸ y de Page et al.⁹ se vio que, para la CVE transtorácica de la FA, los choques bifásicos tienen mayor efectivi-

dad y requieren menos energía –además de un menor número de choques– que los monofásicos.

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

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

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

Estimulación auricular en la prevención de la fibrilación auricular

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

Se postula que la estimulación auricular interfiere en el inicio de la arritmia por varios mecanismos teóricos: supresión o modulación de extrasístoles auriculares, corrección de las bradicardias,

interacción con el sustrato homogeneizando los periodos refractarios o mejorando los retrasos de conducción mediante técnicas especiales.

Estimulación auricular AAI/AAIR

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

El primer estudio prospectivo fue el Danish Study¹⁰, que examinó los efectos de la estimulación auricular y ventricular en pacientes con disfunción sinusal. Tras un período de seguimiento de 5,5 años, se observó que la incidencia de episodios de FA paroxística y de FA permanente era más baja en los pacientes con estimulación auricular que en aquellos con estimulación ventricular. Otro de los estudios que también demuestra una reducción de FA con estimulación AAI/DDD frente a VVI es el estudio canadiense CTOPP¹¹.

Por tanto, parece razonable utilizar marcapasos que eviten la estimulación en el ventrículo derecho en aquellos pacientes con disfunción sinusal que presentan episodios de fibrilación auricular.

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

Puntos y modos de estimulación alternativos

La presencia de trastornos de la conducción y bloqueos intra e interauriculares promovió el desarrollo de técnicas de estimulación que permitieran reducir los retrasos de conducción para homogeneizar las propiedades electrofisiológicas auriculares. Parece que los pacientes

con retrasos significativos de la conducción interauricular constituyen uno de los grupos que más puede beneficiarse de esta técnica.

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

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

Desfibriladores auriculares

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

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

El conocimiento de la fisiopatología de la FA, en cuya génesis han sido implicados latidos ectópicos con origen predominante en las venas pulmonares, múltiples reentradas y rotores, y los buenos resultados de la técnica *maze*¹² (laberinto) con cirugía abierta hicieron que los electrofisiólogos intentaran realizar un procedimiento tipo *maze* de forma percutánea. Se proponían líneas de ablación en la aurícula derecha e izquierda para compartimentarlas, con pobres

resultados. A raíz de ello, se conoció que la FA se originaba en la mayoría de los casos por focos ectópicos localizados en las venas pulmonares. Ahora bien, las venas pulmonares son los disparadores más frecuentes, pero no los únicos. También se han descrito focos en la vena cava superior, el seno coronario, el ligamento de Marshall, la *crista terminalis* y la pared libre de aurícula izquierda.

Indicaciones de ablación de fibrilación auricular

En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) publicadas en 2016¹³, se recomienda:

- Con indicación clase I con nivel de evidencia A: ablación con catéter de la FA paroxística, en la que se opta por una estrategia de control del ritmo y que continúa sintomática a pesar del tratamiento antiarrítmico.
- Con indicación clase IIa con nivel de evidencia B¹³: como alternativa al tratamiento antiarrítmico farmacológico, para prevenir recurrencias de la FA y mejorar los síntomas en pacientes seleccionados con FA paroxística, teniendo en cuenta los riesgos, los beneficios y las preferencias del paciente.
- Con indicación clase IIa con nivel de evidencia C: como estrategia para evitar el implante de marcapasos a pacientes con bradicardia relacionada con la FA, y en pacientes sintomáticos con FA e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida para mejorar los síntomas y la función cardíaca si se sospecha taquimiocardiopatía.

En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), los ensayos clínicos con fármacos antiarrítmicos no han conseguido demostrar beneficio para mejorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ni para reducir la mortalidad o las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca¹⁴⁻¹⁶. Un estudio insinuó que la mortalidad y las hospitalizaciones podían descender con la ablación¹⁷. Más recientemente, en pacientes con fracción de eyección < 35% y clase funcional de

II a IV de la New York Heart Association (NYHA), la ablación ha mostrado mayor persistencia del ritmo sinusal, ligera mejoría de la FEVI y una reducción de la mortalidad y de los ingresos por insuficiencia cardíaca, comparada con el tratamiento médico basado principalmente en amiodarona¹⁸. En este tipo de pacientes, una reducción de la cantidad de tiempo en FA puede ser suficiente para causar un beneficio clínico. Por tanto, parecería razonable ofrecerles la ablación de una manera más activa¹⁹.

Procedimiento

El procedimiento se suele realizar bajo sedación o sedoanalgesia, ya que es largo y doloroso. Se debe realizar por electrofisiólogos entrenados y en un centro con experiencia.

Según las guías de la ESC del 2016¹³, se debe intentar el aislamiento de las venas pulmonares con radiofrecuencia (RF) o con crioablación, con una indicación IIa con nivel de evidencia B.

Para indicar un procedimiento de ablación, se ha de demostrar la presencia de episodios de fibrilación auricular mediante ECG o Holter-ECG. Se realiza un ecocardiograma transtorácico para descartar la presencia de cardiopatía estructural importante y la ausencia de dilatación auricular izquierda, ya que se ha visto que uno de los mayores factores predictivos de fracaso de la ablación es la dilatación auricular que conlleva un remodelado estructural importante. Es muy importante para mejorar los resultados de la ablación controlar otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS).

Se solicita resonancia magnética (RM) cardíaca o tomografía axial computarizada (TAC) para estudiar la anatomía de las venas pulmonares. En estudios hechos con resonancia cardíaca se han visto variantes de la anatomía de las venas pulmonares (VPPP) hasta en un tercio de los pacientes, como la presencia de un tronco común izquierdo o venas accesorias. Con angiografía, eco transesofágica o eco intracardiaca se pueden tener imágenes en tiempo real de las venas pulmonares. Se realiza una eco transesofágica para descartar trombos

en la orejuela, ya que es una contraindicación para realizar la ablación, y se valora si presenta foramen oval permeable.

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

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

Técnicas de ablación con catéter

Inicialmente, tras descubrir el origen focal de la FA en las VVPP se comenzó a hacer ablación en la zona de activación más precoz o en la entrada de la vena pulmonar. Esta técnica conseguía unos resultados muy limitados, que no superaban el 50-60% de éxito. Se ha abandonado esta técnica de buscar y ablacionar únicamente los focos, y actualmente lo que se intenta es una desconexión eléctrica de todas las venas pulmonares. Además, se intenta hacer en el antro de las venas, no en el orificio, para evitar estenosis de las VVPP.

El aislamiento de las venas pulmonares (AVP) a nivel auricular, es decir, en el antro de las venas pulmonares, es el objetivo de la ablación de FA. Esto se puede realizar mediante ablación con RF punto a punto, habitualmente con catéter irrigado, mediante lesiones lineales con RF que rodean las venas (NMarq, PVAC) o mediante ablación con criobalón, que consiste en la destrucción del tejido miocárdico mediante el frío, por congelación. Esta técnica utiliza un balón que se introduce en la AI mediante una vaina, este balón se hincha, se coloca de forma que ocluya las venas pulmonares y se enfría con óxido nítrico. Todas estas técnicas obtienen resultados similares.

Para comprobar el aislamiento eléctrico, se coloca un catéter circular con varios electrodos de registro en el interior de la vena para visua-

lizar la desaparición de los potenciales de vena (bloqueo de entrada) y comprobar el bloqueo de la salida con estimulación desde su interior. El AVP completo tiene mejores resultados que el incompleto. Esto se probó inicialmente en FA paroxística, pero parece que no es inferior a la ablación más extensa en la FA persistente (líneas en techo, ablación de zonas con electrogramas complejos, etc.).

Resultados clínicos de la ablación

En un metanálisis²⁰ publicado el año 2009, se aprecia un claro beneficio de la ablación de FA sobre los fármacos antiarrítmicos en el mantenimiento del ritmo sinusal.

Aunque algunos centros presentan una tasa de éxitos del 90% en FA paroxística, con un 20% de segundos procedimientos en estudios multicéntricos el porcentaje de éxito está en torno al 70%. En el caso de la FA persistente o permanente, la tasa de éxito baja al 50%. Se puede esperar un mejor resultado en pacientes jóvenes, con FA paroxística, en ausencia de cardiopatía estructural.

Las recurrencias de FA tras la ablación pueden ser sintomáticas o asintomáticas, precoces o tardías. La recurrencia precoz de la FA es frecuente durante los tres primeros meses (hasta el 40% de los casos), pero un alto porcentaje de estos no presentará nuevos episodios de FA en el seguimiento. Habitualmente, se mantienen fármacos antiarrítmicos unos meses tras la ablación, intentando prevenir las recurrencias precoces e influir así de forma positiva en el remodelado anatómico y eléctrico de la AI. No es inusual la recurrencia de la FA tras varios años en ritmo sinusal, lo que puede reflejar la progresión de la enfermedad.

Las recurrencias de FA se tratan habitualmente con un segundo procedimiento, y se suelen producir por reconexión de las venas pulmonares o por presencia de focos extrapulmonares.

En mayo de 2018 se comunicaron los resultados del Catheter Ablation Versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA)²¹, todavía no publicados en el momento de la edición de este volumen. Se incluyeron 2.200 pacientes con FA aleatorizados a tra-

tamiento médico o ablación mediante catéter. El seguimiento medio fue de 48 meses. En la conclusión del estudio no hubo diferencias en el análisis según intención de tratar del objetivo primario (compuesto de mortalidad por cualquier causa, ictus incapacitante, hemorragia grave o parada cardíaca) ni tampoco en la mortalidad total.

Complicaciones de la ablación de la fibrilación auricular

Según los datos del EURObservational Research Programme (EORP)²², la duración media de la hospitalización de los pacientes sometidos a ablación de FA es de 3 días. Un 5-7% de los pacientes sufre complicaciones graves tras la ablación de FA con catéter y un 2-3% tiene complicaciones potencialmente mortales pero tratables en general; la mortalidad es menor del 0,20%.

En el Registro Español de Ablación con Catéter de 2016²³, se registró un 3,9% de complicaciones mayores, con clara tendencia a la disminución respecto a años anteriores. Las complicaciones graves más importantes son:

1. Taponamiento cardíaco: 1,2%. Puede ser debido a la punción transeptal o a la manipulación de los catéteres. Si se produce, hay que revertir la anticoagulación con protamina y realizar una punción pericárdica. En caso de persistencia de hemorragia, se valorará cirugía.
2. Accidentes embólicos: menos del 1%. Su incidencia varía mucho según las series (0-7%), y suelen ocurrir en las primeras 24 horas tras la ablación, por lo que la anticoagulación ha de ser intensiva tras el procedimiento y se debe mantener durante los tres primeros meses.
3. Estenosis de las venas pulmonares: 1,3%. Esta complicación va disminuyendo debido a que las aplicaciones se hacen cada vez más alejadas de la vena. Se considera que la estenosis es grave cuando se reduce su luz en un 70%, y la sintomatología aparece habitualmente cuando hay más de una vena estenosada. Los síntomas suelen ser disnea, hemoptisis y dolor torácico, y para diag-

nosticarla son útiles la RM y la TAC. El tratamiento de elección es la angioplastia con balón y, si el resultado no es apropiado, la colocación de un *stent*.

4. Lesiones esofágicas: el esófago se encuentra en íntima relación con la pared posterior de la AI y con las venas pulmonares, sobre todo las izquierdas. Por este motivo, se puede causar lesión térmica esofágica durante la aplicación de RF o criablación. Su incidencia es baja (0,25%) pero es grave, incluso mortal. Se debe sospechar ante la presencia de disfgia, fiebre y embolias. Se diagnostica con técnicas de imagen no invasiva, como la RM y la TAC. La fibrogastroscofia está contraindicada. La cirugía sería el tratamiento indicado, pero es compleja.
5. Lesión del nervio frénico: es una complicación muy infrecuente (0,5%). Se puede lesionar el nervio frénico derecho al hacer aplicaciones de RF en la vena cava superior y en las venas pulmonares derechas. Es más frecuente en las aplicaciones con balón de criablación en las venas derechas, por lo que hay que monitorizar el nervio frénico mediante estimulación. Suelen ser asintomáticas y reversibles antes del año de seguimiento.
6. Arritmias auriculares: 5-25%. En general, se deben a reentradas alrededor de las zonas de conducción lenta creadas con las líneas de ablación. Se recomienda esperar unos tres meses antes de realizar un nuevo procedimiento, dado que a veces desaparecen de forma espontánea o se controla con fármacos antiarrítmicos.
7. Complicaciones vasculares: su frecuencia varía entre el 0 y el 10%, y está en relación con el tamaño de los introductores y con la anticoagulación.

Conclusión

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

dilatadas y se controlan los factores de riesgo como el sobrepeso, la hipertensión arterial y el SAHS.

Ablación quirúrgica de la fibrilación auricular

La cirugía de la FA se basa en la creación de cicatrices en el tejido auricular con el propósito de aislar la conducción aberrante y evitar así los fenómenos de reentrada del estímulo que puede iniciar y perpetuar la arritmia. Estas «neovías» permitirían la reconducción del estímulo normal desde el nodo sinusal (NS) hasta el NAV.

La ablación quirúrgica desarrollada por el Dr. James Cox se inició hace más de 30 años y ha demostrado buenos resultados en la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal^{12,24-26}. Las técnicas descritas originalmente, basadas en grandes incisiones y suturas, son intensivas y complejas y, por tanto, se asocian a complicaciones. Los avances tecnológicos de las últimas décadas y la demostración de que las VVPP y la AI actúan como focos desencadenantes de la FA en muchos de los pacientes ha incrementado el interés en el desarrollo de estrategias intervencionistas para restaurar el ritmo sinusal¹. En los últimos años, la utilización de dispositivos con diferentes fuentes de energía ha permitido realizar las cicatrices de forma rápida y menos invasiva²⁷⁻³³.

Procedimiento de *maze* y nuevas técnicas

En 1980 se describió el primer procedimiento quirúrgico en modelos animales para el tratamiento de la FA. Se denominó «aislamiento de la aurícula izquierda». La técnica quirúrgica se basaba en la separación eléctrica mediante incisiones entre el NS y el NAV, lo que confina la FA en zonas de la AI, aunque a expensas de un empeoramiento hemodinámico³⁴. Años más tarde, se describió la técnica del *corridor* (pasillo), en la que se aislaba una banda de miocardio entre el NS y el NAV³⁵. A pesar de una tasa de éxito de un 69%, las aurículas perdían la contracción mecánica en la mayoría de los casos, y en un 16% era necesario el implante de un marcapasos³⁶.

En 1987, Cox realizó el primer procedimiento en humanos de la técnica *maze* (laberinto), basada en la división quirúrgica de las au-

riculas en fragmentos desconectados eléctricamente manteniendo la conducción entre el NS y el NAV²⁴. Cox necesitó varias modificaciones respecto a la técnica inicial hasta la denominada *maze* III. Las series descritas han documentado excelentes resultados con restauración a ritmo sinusal entre el 75-95% de los pacientes, bajo riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) tardío y muy baja mortalidad y morbilidad, limitado por la necesidad de marcapasos en el 5-10% de ellos^{37,38}. El procedimiento *maze* III puede ser realizado mediante una pequeña incisión torácica y desarrollado solo o junto con otras intervenciones cardíacas, como la reparación mitral o la cirugía de revascularización miocárdica. No obstante, requiere de parada circulatoria y circulación extracorpórea, se acompaña de tiempos quirúrgicos elevados, riesgo de hemorragia posoperatoria y complicaciones derivadas de la técnica^{37,38}.

Se han diseñado diversos dispositivos de aplicación de diferentes fuentes de energía (RF, microondas, crioterapia, láser y ultrasonidos), que realizan cicatrices similares a las incisiones. De este modo surge el procedimiento *maze* IV que, mediante abordajes mínimamente invasivos, aprovecha algunas incisiones quirúrgicas utilizadas en la cirugía rutinaria de la válvula mitral y las completa con diferentes líneas producidas por energías (RF y crioablación), con lo que se obtienen unos resultados similares al *maze* original³⁹⁻⁴¹. No obstante, en la actualidad existe una amplia variedad de técnicas en las que se aplican diversas líneas de ablación derivadas del *maze* original. El procedimiento denominado «*maze* modificado», que hace referencia a líneas realizadas exclusivamente en el lado izquierdo (de hecho, a veces se utiliza el término «*maze* izquierdo»), consigue unos resultados del 74% de curación a los 3 años en pacientes con FA crónica asociada a proceso patológico de la válvula mitral⁴².

La ablación quirúrgica tiene la ventaja de la visualización directa de las estructuras cardíacas y puede ser una oportunidad para pacientes que precisan otros procedimientos cardiológicos. Las nuevas técnicas de ablación necesitan menos tiempo, de 10 a 20

minutos, lo que contrasta con la hora requerida para el procedimiento original. A través de la aplicación de energía de una forma fácil y segura se disminuyen las complicaciones, ya que no precisa la necesidad de circulación extracorpórea, se reduce el riesgo de hemorragia frente a la técnica de «cortar y coser» y se puede realizar mediante cirugía mínimamente invasiva. La aplicación de estos tipos de energía facilita la creación de forma rápida y segura de líneas de bloqueo de la conducción eléctrica similares a las realizadas por el procedimiento de *maze*²⁴. La condición de estos dispositivos es que tienen que garantizar la transmuralidad, de manera que la cicatriz no deje zonas «sanas» por donde el estímulo cardíaco pueda reconducir⁴³⁻⁴⁵. La operación ideal consistiría en un procedimiento que se realiza a través de técnicas de cirugía mínimamente invasiva, sin *bypass* cardiopulmonar, que consigue la transmuralidad de la lesión a través de la grasa epicárdica, y que debe ser efectivo en la ablación tanto de la FA paroxística como de la permanente o del flúter auricular.

La radiofrecuencia y la crioterapia son el tipo de energía que más se ha utilizado. Mediante la RF se produce un aumento de la temperatura a más de 50 °C, lo que facilita la coagulación y la destrucción celular produciendo una necrosis irreversible. La aplicación de crioterapia en el tejido auricular genera edema, apoptosis y fibrosis que producen cicatrices transmurales con buenos resultados⁴⁶. A diferencia de la RF, con la crioterapia se mantiene la integridad estructural, porque el colágeno no se afecta, y tampoco produce trombos, además de permitir aplicaciones rápidas (menos de dos minutos) tanto epicárdicas como endocárdicas.

Los resultados demuestran ablación de la FA en un 70-80% de los pacientes en quienes se realiza cirugía cardíaca de forma concomitante⁴⁷. Sin embargo, tras la ablación, la FA perioperatoria es común: ocurre hasta en el 50% de los pacientes, aunque a los 3 meses del procedimiento muchos revierten a ritmo sinusal y, por tanto, el alta en FA no es un criterio de fracaso del procedimiento⁴⁸. El tamaño de la aurícula izquierda, la duración prolongada de la FA,

la hipertensión y la edad avanzada son considerados factores pronósticos de fallo del procedimiento⁴⁹.

Procedimientos híbridos

Un avance reciente en la estrategia del control del ritmo de la FA ha sido el uso de los procedimientos híbridos⁵⁰. Este enfoque permite combinar las ventajas de la ablación quirúrgica y percutánea mediante una opción mínimamente invasiva. De esta forma, la ablación con catéter por RF permite completar unas 6-8 semanas más tarde el procedimiento *maze* IV realizado por cirugía mínimamente invasiva, con la ablación de cualquier gap residual.

La ablación quirúrgica mediante cirugía mínimamente invasiva permite una visualización directa de las estructuras del corazón, lo que disminuye el riesgo de daño de las estructuras vecinas, tales como el nervio frénico o el esófago. La ablación endocárdica posterior mediante catéter permite acceder a áreas dificultosas por el epicardio (tales como el istmo mitral o cavotricuspídeo) y, mediante la utilización de técnicas de mapeo, detectaría y ablacionaría cualquier gap residual organizado. Los resultados iniciales de este tipo de estrategia son prometedores, con una restauración a ritmo sinusal que alcanza hasta el 85% de pacientes que padecen FA persistente de larga duración, disfunción ventricular o múltiples comorbilidades que previamente han tenido complicaciones infecciosas con procedimientos de ablación por catéter⁵¹.

Otros procedimientos quirúrgicos para la fibrilación auricular

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

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

boembolia^{52,53}. De hecho, uno de los procedimientos originales del *maze* incluía la escisión de la OI, con un descenso del riesgo de ACV en pacientes no anticoagulados similar a aquellos anticoagulados con warfarina. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que corroboren esta conclusión, y en un estudio observacional se encontró una mayor tasa de ACV en los pacientes en quienes se había realizado escisión quirúrgica respecto a los que no⁵³. Se ha postulado que este hecho podría ser secundario a la alta tasa de exclusión incompleta durante la cirugía (hasta en el 30%) y la mayor presencia de trombos documentados en estas orejuelas excluidas de forma parcial⁵⁴. Existe un gran interés en el desarrollo de técnicas que permitan la exclusión tanto endocárdica como epicárdica de la OI⁵⁵.

Oclusión y exclusión percutánea de orejuela izquierda

Tipos de dispositivos percutáneos de oclusión de orejuela

Estos dispositivos se han evaluado a partir de datos de estudios observacionales y registros. Únicamente un dispositivo (Watchman) se ha comparado con el tratamiento con antivitamina K (AVK) en la prevención de ictus en dos estudios, el PROTECT AF^{56,57} y el PRE-VAIL⁵⁸. En estos estudios se vio que la oclusión de la orejuela no era inferior al tratamiento con AVK para la prevención de ictus, con tasas de hemorragia más bajas. La oclusión de la OI puede reducir los ictus en pacientes con contraindicación para la anticoagulación.

En un reciente registro europeo se observó una tasa de éxito de implante del 98%, con una tasa aceptable de complicaciones (4% a los 30 días). Son necesarios estudios que comparen la oclusión de la OI frente al tratamiento anticoagulante con NACO o en pacientes que han sufrido un ictus a pesar del tratamiento anticoagulante⁵⁹.

Atriclip es un dispositivo diseñado para ser implantado de forma epicárdica, evitando el contacto con la sangre y eliminando el flujo entre la OI y la aurícula.

Indicación

Como indicación IIb con nivel de evidencia B¹³, se puede considerar la oclusión de la OI para la prevención de ictus en pacientes con FA y contraindicaciones para tratamiento anticoagulante a largo plazo (p. ej., pacientes que han sufrido hemorragia potencialmente mortal sin una causa reversible).

Conclusión

Según las guías de la FA publicadas por la ESC, la ablación quirúrgica de la FA debería valorarse junto al tratamiento quirúrgico de la valvulopatía, con una indicación clase IIa o IIb en función de los síntomas. La ablación mediante cirugía mínimamente invasiva sin cirugía cardíaca concomitante podría ser realizada en pacientes con FA sintomática tras el fracaso de la ablación por catéter (indicación IIa), aunque la decisión en este tipo de pacientes ha de ser tomada por un equipo multidisciplinario experto en FA.

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

Bibliografía

1. Haïssaguerre M, Jaïs 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.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

2. Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2296-304.
3. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-40.
5. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:223-42.
6. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Munger TM, Packer DL, Hodge DO, et al. Significant effects of atrioventricular node ablation and pacemaker implantation on left ventricular function and long-term survival in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003;92:33-7.
7. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115-23.
8. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation.* 2000;101:1282-7.
9. Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, et al; BiCard Investigators. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1956-63.
10. Andersen HR, Thuesen L, Baggar JP, Vesterlund T, Thomsen PEB. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet.* 1994;344:1523-8.
11. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, et al; Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:167-72.

12. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:2-14.
13. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(1):50.e1-e84.
14. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, Køber L, Sandøe E, Egstrup K, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 1999;341:857-65.
15. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-77.
16. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation and heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2011;22:448-55.
17. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1637-44.
18. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boerma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417-27.
19. Link MS. Paradigm Shift for Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378:468-9.
20. Terasawa T, Balk EM, Chung M, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Lau J, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151:191-202.
21. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J.* 2018;199:192-9.
22. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2014;35:1466-78.
23. Registro Español de Ablación con Catéter. XVI Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2016). *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:971-82.
24. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation, III: development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:569-83.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

25. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Ferguson TB Jr, Cain ME, et al. Electrophysiologic basis, surgical development, and clinical results of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. *Adv Card Surg.* 1995;6:1-67.
26. Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhoud JP, DeGroot KW, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:15-9.
27. Gillinov AM, McCarthy PM. AtriCure bipolar radiofrequency clamp for intraoperative ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:2165-8.
28. Gillinov AM, Smedira NG, Cosgrove DM III. Microwave ablation of atrial fibrillation during mitral valve operations. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1259-61.
29. Gillinov AM, McCarthy PM, Marrouche N, Natale A. Contemporary surgical treatment for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:1641-4.
30. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2004;147-57.
31. Sie HT, Beukema WP, Ramdat Misier AR, Elvan A, Ennema JJ, Wellens HJ. The radiofrequency modified Maze procedure: a less invasive approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur J Cardio thorac Surg.* 2001;19:443-7.
32. Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, Autschbach R, Doll N, Von Oppell U, et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:919-27.
33. Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, Freeman S, Anderson JT, Argenziano M, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1939-44.
34. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:373-80.
35. Leitch JW, Klein G, Yee R, Guiraudon G. Sinus node-atrioventricular node isolation: long-term results with the "corridor" operation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:970-5.
36. Van Hemel NM, Defauw JJ, Kingma JH, Jaarsma W, Vermeulen FE, De Bakker JM, et al. Long term results of the corridor operation for atrial fibrillation. *Br Heart J.* 1994;71:170-6.
37. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove DM III. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:25-9.
38. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12:30-7.

39. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, Ishii Y, Schuessler RB, Bailey MS, et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:535-42.
40. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:258-65.
41. Lall SC, Melby SJ, Voeller RK, Zierer A, Bailey MS, Guthrie TJ, et al. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:389-96.
42. Sueda T, Nagata H, Shikata H, Orihashi K, Morita S, Sueshiro M, et al. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1796-800.
43. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1067-78.
44. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415:219-26.
45. Thomas SP, Wallace EM, Ross DL. The effect of a residual isthmus of surviving tissue on conduction after linear ablation in atrial myocardium. *J Interv Card Electrophysiol.* 2000;4:273-81.
46. Gammie JS, Laschinger JC, Brown JM, Poston RS, Pierson RN, Romar IG, et al. A multiinstitutional experience with the CryoMaze procedure. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:876-80.
47. Reston JT, Shuhaiber JH. Meta-analysis of clinical outcomes of Maze-related surgical procedures for medically refractory atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:724-30.
48. Ishii Y, Gleva MJ, Gamache MC, Schuessler RB, Boineau JP, Bailey MS, Damiano RJ Jr. Atrial tachyarrhythmias after the Maze procedure: incidence and prognosis. *Circulation.* 2004;110:II-164-II-168.
49. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Heart Rhythm.* 2007;4:816-61.
50. Tahir K, Kiser A, Caranasos T, Mounsey JP, Gehi A. Hybrid Epicardial-Endocardial Approach to Atrial Fibrillation Ablation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20:25.
51. Geršak B, Zembala MO, Müller D, Folliguet T, Jan M, Kowalski O, et al. European experience of the convergent atrial fibrillation procedure: multicenter outcomes in consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1411-6.
52. Belcher JR, Somerville W. Systemic embolism and left auricular thrombosis in relation to mitral valvotomy. *BMJ.* 1955;2:1000-3.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

53. Almahameed ST, Khan M, Zuzek RW, Juratli N, Belden WA, Asher CR, et al. Left atrial appendage exclusion and the risk of thromboembolic events following mitral valve surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:364-6.
54. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:468-71.
55. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*. 2002;105:1887-9.
56. 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 noninferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
57. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720-9.
58. 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.
59. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2614-23.

CAPÍTULO V

Valoración del riesgo de ictus y de hemorragias en los pacientes con fibrilación auricular

Demetrio Sánchez Fuentes, Marco A. Budiño
Sánchez y Cristina Arroyo Álvarez

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

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) ven disminuida su calidad de vida y tienen mayor riesgo de desarrollar ictus, embolias sistémicas e insuficiencia cardíaca, así como de morir.

La presencia de FA, de promedio, multiplica por cinco las probabilidades de sufrir un ictus. Además, los ictus en pacientes con FA son más graves y discapacitantes, tienen más tendencia a presentar recurrencias y un peor pronóstico vital que los no asociados a esta arritmia¹. Por ello, la prevención de ictus y embolias arteriales es uno de los aspectos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con FA.

Los anticoagulantes orales, tanto las antivitaminas K (AVK)² como los de acción directa (ACOD)³, han demostrado eficacia y efectividad en la prevención del ictus y las embolias arteriales. Sin embargo, su uso conlleva un incremento de hemorragias, en ocasiones con alta carga mórbida o letales. Este es el principal motivo por el que la anticoagulación se debe indicar cuando se prevé que la reducción de la morbimortalidad que pueda ocasionar por la reducción de ictus y embolias supere a la que pueda generar por hemorragias; es decir, cuando se espere un beneficio clínico neto con la anticoagulación. La decisión no es fácil porque ni los riesgos hemorrágicos ni los de ictus son homogéneos, ya que varían entre los pacientes, e incluso en un mismo paciente en diferentes momentos. Para tomar la deci-

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

sión de anticoagular o no a un paciente con FA, necesitamos una estimación lo más certera posible de ambos riesgos.

El riesgo de ictus en los pacientes con FA valvular (pacientes con estenosis mitral o prótesis mecánicas) es lo suficientemente elevado (17-20 veces superior al correspondiente para la edad) como para que siempre esté justificada la anticoagulación, salvo contraindicación formal. En el caso de la FA no valvular, el análisis multivariante de los datos acumulados de diferentes cohortes de pacientes ha identificado varios factores de riesgo asociados al desarrollo de ictus y, combinándolos, se han diseñado sistemas integrados de valoración de riesgo. Es oportuno destacar que el riesgo de ictus apenas depende del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente).

De forma similar, se han diseñado varias escalas para pronosticar el riesgo hemorrágico.

Escalas de predicción del riesgo de ictus

Se han desarrollado múltiples escalas para estimar la probabilidad que tienen los pacientes con FA no valvular de sufrir un ictus. Comentaremos las más utilizadas.

CHADS₂

Escala con 5 ítems: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial (HTA), edad ≥ 75 años, diabetes mellitus y haber sufrido un ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previo; se cuenta 1 punto por la presencia de cada uno de los cuatro primeros y 2 puntos por el último⁴ (tabla 1). En la cohorte de derivación, la escala mostró un valor de 0,82 en el estadístico c en su capacidad predictiva⁴. El estadístico c valora el poder discriminativo de una escala cuantificando la capacidad de distinguir de forma certera entre los pacientes que sufrieron o no un ictus. Un valor en el estadístico c de 0,5 indica que esta capacidad no es mayor que la conferida por el azar, y un valor de 1 indica que es perfecta.

Con posterioridad, esta escala ha sido validada en varios estudios. Estudios heterogéneos entre sí, con diseños variados y diferentes pacientes incluidos en las cohortes de validación y no siempre limi-

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

Escala CHADS₂⁴	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Antecedentes de ictus	2
Escala CHA₂DS₂ VASc¹⁵	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca/ Disfunción VI	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Embolismo, ictus o AIT	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

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

Escala ATRIA ²⁴		
Factor de riesgo	Puntuación SIN ictus previo	Puntuación CON ictus previo
Edad ≥ 85 años	6	9
Edad 75-84 años	5	7
Edad 65-74 años	3	7
Edad < 65 años	0	8
Sexo femenino	1	1
Diabetes mellitus	1	1
Hipertensión arterial	1	1
Proteinuria	1	1
CICr < 45 ml/min	1	1

AIT: accidente isquémico transitorio; CICr: aclaramiento de creatinina; VI: ventrículo izquierdo.

tados a pacientes sin tratamiento antitrombótico. La capacidad discriminativa en unas ocasiones se estudió como una variable continua y en otras como categórica, pero los valores del estadístico c fueron notablemente inferiores (0,60-0,70), y en la calibración hubo desviaciones porque también varió la incidencia del ictus según la puntuación total en la escala respecto a la presentada en la cohorte de derivación⁵⁻¹¹.

Un metanálisis de estos estudios mostró que los pacientes con puntuaciones igual o mayor a 2 presentaban aproximadamente tres veces más riesgo de ictus y tromboembolia que los pacientes con puntuación menor a 2¹².

La escala CHADS₂ tiene dos principales problemas. El primero, el gran número de pacientes resultantes con una puntuación total de 1, en la que los riesgos se han mostrado muy dispares y, por ello, las recomendaciones sobre la anticoagulación basadas en esta escala resultan ambiguas. El segundo, su baja precisión para identificar adecuadamente a los pacientes de bajo riesgo, quienes se supone que no requieren ser anticoagulados. Sirva de ejemplo que, si en la cohorte inicial los pacientes con una puntuación CHADS₂ 0 presentaron una incidencia anual de ictus del 1,9%, en estudios posteriores en los pacientes con esta puntuación la incidencia osciló entre 0,9 y 2,80%^{6,7,10,13,14}. En uno de estos estudios, realizado en una cohorte danesa, los pacientes con puntuación CHADS₂ 0 presentaban un riesgo anual de ictus del 1,59%, pero al reclasificarlos con la escala CHA₂DS₂-VASc estos pasaron a puntuaciones entre 0 y 3 y riesgo de ictus que oscilaban entre 0,84 y 3,20%/año¹⁴.

CHA₂DS₂-VASc

Con la intención de aumentar la precisión de la escala CHADS₂, y sobre todo mejorar la identificación de los pacientes con un riesgo lo suficientemente bajo para no requerir anticoagulación, se incluyeron otros componentes. La escala CHA₂DS₂-VASc añade a la CHADS₂ la consideración de dos nuevos factores de riesgo de ictus: el sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o presencia de placas de aterosclerosis en la aorta), y enfatiza la importancia del envejecimiento. El sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular añaden 1 punto cada uno; además, establece tres tramos etarios, aplicando 1 punto a la edad comprendida entre 65-74 años, y aumentando la puntuación a 2 para los pacientes ≥ 75 años¹⁵ (tabla 1).

En la cohorte de derivación, la escala mostró un valor de 0,606 en el estadístico c^{15} . Al igual que ocurrió con la escala CHADS₂, la CHA₂DS₂-VASc también ha sido validada en varios estudios posteriores, y de nuevo las cohortes de pacientes eran muy heterogéneas entre ellas y los resultados de discriminación y de calibración obte-

nidos fueron ambiguos y dispares. Los valores del estadístico c oscilaron entre 0,56 y 0,85^{6,7,10,11,16}. En un metanálisis de estos estudios, el valor medio del estadístico c fue 0,71 (IC del 95 %: 0,26-0,79) en estudios realizados en el ámbito hospitalario y 0,64 (IC del 95 %: 0,56-0,71) fuera de él¹⁷. Estos valores siguen siendo mediocres y no mejoran significativamente la precisión global en la estratificación del riesgo de ictus respecto a la escala CHADS₂.

Sin embargo, la CHA₂DS₂-VASc mejora sobre todo en la detección de los pacientes con bajo riesgo de ictus. Los pacientes con CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 2 presentan un riesgo seis veces mayor de sufrir episodios tromboembólicos que quienes presentan una puntuación menor a 2¹². En un metanálisis, el valor medio de la incidencia de ictus isquémico con CHA₂DS₂-VASc 0 fue 0,68 %/año (IC del 95 %: 0,12-1,23 %/año)¹⁸. Otros estudios no incluidos en este metanálisis también mostraron que pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASc 0 tienen escaso riesgo de presentar un ictus: la tasa anual de ictus isquémico de 0,23 %¹⁹ y de ictus/tromboembolias entre los no tratados fue 0,64 %, y los antitrombóticos ni disminuyeron de forma significativa los ictus ni aportaron beneficio clínico neto²⁰. En oposición, en el metanálisis referido, los riesgos de ictus en los pacientes con puntuaciones altas en la escala fueron mayores. Ya con CHA₂DS₂-VASc 2, la incidencia de ictus fue del 2,49 %/año (IC del 95 %: 1,16-3,83 %/año). La incidencia en pacientes con CHA₂DS₂-VASc 1 mostró una amplia variabilidad, entre 0,1 y 6,6 %/año, con un valor medio de 1,61 %/año (IC del 95 %: 0,00-3,23 %/año)¹⁸. Por ello, la puntuación CHA₂DS₂-VASc 1 es la de mayor incertidumbre a la hora de efectuar recomendaciones respecto a la anticoagulación.

Las más prestigiosas guías sobre el tratamiento de la FA recomiendan el uso de la escala CHA₂DS₂-VASc para la estimación del riesgo de ictus²¹⁻²³.

ATRIA

La escala ATRIA incluye 8 variables²⁴: antecedente de ictus, edad, sexo, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, HTA, proteinuria y

filtrado glomerular estimado $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Su principal peculiaridad es considerar que hay interacción entre la edad y el ictus previo, motivo por el que, al aplicarla, se desglosa a los pacientes según el antecedente o no de ictus²⁴ (tabla 1).

En la cohorte de derivación, mostró un valor del estadístico c de 0,73²⁴, y en la primera validación externa fue 0,70, ambos ligeramente superiores al de las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, datos comprobados más tarde en otras cohortes de validación^{25,26}. En una reciente revisión sistemática, se observó que, considerando el estadístico c y el porcentaje de pacientes correctamente reclasificados, la escala ATRIA mostró un rendimiento algo superior en la predicción de ictus que CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc; sin embargo, CHA₂DS₂-VASc es mejor que ATRIA a la hora de identificar los pacientes con auténtico bajo riesgo²⁷. Esto, unido a la mayor dificultad en la aplicación en la práctica de la escala ATRIA, ha hecho que la escala CHA₂DS₂-VASc sea recomendada en las guías²¹⁻²³ y su uso esté más generalizado.

Escalas de predicción del riesgo hemorrágico

Al igual que en la predicción del riesgo de ictus, también existen varias escalas para estimar el riesgo hemorrágico en los pacientes con FA no valvular. Comentaremos las más difundidas.

HEMORR₂HAGES

Escala integrada por 11 ítems: antecedente de hemorragia, enfermedad renal o hepática, consumo excesivo de alcohol, proceso patológico maligno, edad ≥ 75 años, trombocitopenia o alteración en la función plaquetaria, HTA, anemia, factores genéticos predisponentes a hemorragia, riesgo importante de caídas y antecedentes de ictus. Todos aportan una puntuación de 1, salvo el antecedente de hemorragia, que aporta 2²⁸ (tabla 2).

En la cohorte de derivación, mostró un valor del estadístico c de 0,67²⁸. Su aplicación es difícil porque requiere disponer de pruebas genéticas de predisposición a hemorragia y, como luego veremos, no aporta mayor precisión que otras escalas.

Tabla 2. Escalas de estimación del riesgo de hemorragia

Escala HEMORR₂HAGES²⁸	
Factor de riesgo	Puntuación
Antecedentes de hemorragia	2
Enfermedad hepática o renal	1
Abuso de alcohol	1
Patología maligna	1
≥ 75 años	1
Recuento de plaquetas bajo o alteración en la función plaquetaria	1
HTA	1
Anemia	1
Factores genéticos	1
Riesgo importante de caída	1
Antecedentes de ictus	1
Riesgo bajo: 0-1 puntos. Riesgo intermedio: 2-3 puntos. Riesgo alto: ≥ 4 puntos	
Escala ATRIA²⁹	
Factor de riesgo	Puntuación
Anemia	3
CiCr < 30 ml/min o diálisis	3
≥ 75 años	2
Antecedentes de hemorragia	1
HTA	1
Riesgo bajo: 0-3 puntos. Riesgo intermedio: 4 puntos. Riesgo alto: 5-10 puntos	

CiCr: aclaramiento de creatinina; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; INR: cociente internacional normalizado; TA: presión arterial.

Escala HAS-BLED³⁰

Factor de riesgo	Puntuación
HTA (TA sistólica > 160 mmHg)	1
Alteración pruebas renales o hepáticas	1 o 2 (1 por cada una)
Antecedentes de ictus	1
Antecedentes de hemorragia	1
Labilidad en control de INR	1
≥ 65 años	1
Consumo de fármacos o alcohol	1 o 2 (1 por cada una)
Riesgo bajo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1-2 puntos. Riesgo alto: ≥ 3 puntos	

Escala ORBIT³⁵

Factor de riesgo	Puntuación
> 74 años	1
Anemia (varones: Hb < 13 g/dl; mujeres: Hb < 12 g/dl)	2
Antecedente de hemorragia	2
ClCr < 60 ml/min	1
Tratamiento con antiagregantes	1
Riesgo bajo: 0-3 puntos. Riesgo intermedio: 4 puntos. Riesgo alto: 5-10 puntos	

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

Tiene en cuenta algunos factores de riesgo hemorrágicos potencialmente modificables que no se incluyen en otras escalas.

ATRIA

Escala que considera 5 ítems: anemia (< 13 g/dl de hemoglobina [Hb] en varones y < 12 g/dl en mujeres), insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CICr] < 30 ml/min o diálisis), edad ≥ 75 años, antecedentes de hemorragia e HTA²⁹ (tabla 2). Es de fácil determinación. En la cohorte de derivación mostró un valor de estadístico c de 0,74 cuando se consideró como variable continua, y de 0,69 cuando se clasificó por estratos de riesgo²⁹. Ha sido validada con posterioridad, como luego se comentará.

HAS-BLED

Escala que considera 9 ítems, cada uno de los cuales aporta 1 punto: HTA (presión arterial sistólica > 160 mmHg), alteración renal, alteración en las pruebas hepáticas, antecedente de ictus, antecedente o predisposición a hemorragia, labilidad en el cociente internacional normalizado (INR), edad > 65 años, tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o antiagregantes, y consumo excesivo de alcohol³⁰ (tabla 2).

En su cohorte de derivación con pacientes en tratamiento con warfarina, mostró un valor del estadístico c de 0,72³⁰. Una puntuación de ≥ 3 indica alto riesgo de hemorragia.

Ha sido validada en otras cohortes de pacientes con FA anticoagulados. En una revisión sistemática y metanálisis, el valor del estadístico c mostró un intervalo entre 0,60-0,69, con un valor medio de 0,65 (IC del 95%: 0,61-0,69), y no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en su poder discriminativo comparado con las escalas ATRIA y HEMORR₂HAGES. Pese a que las tres evidenciaron un moderado poder discriminativo, HAS-BLED mostró alguna ventaja sobre las demás al mejorar otras dimensiones de la precisión predictiva^{31,32}. Recientemente, también ha sido validada en registros de pacientes con FA tratados con ACOD^{33,34}.

La escala HAS-BLED es atractiva sobre todo para pacientes en tratamiento con AVK, ya que tiene la peculiaridad de ser la única que considera la labilidad del INR, factor de riesgo modificable con el cambio a ACOD. Su utilización está recomendada en las guías AHA/ACC/HRS²² y NICE²¹.

ORBIT

Escala también de fácil determinación e integrada por 5 ítems: edad > 74 años, anemia (< 13 g/dl de Hb en varones y < 12 g/dl en mujeres), antecedentes de hemorragia, insuficiencia renal (CICr < 60 ml/min), y tratamiento concomitante con antiagregantes³⁵ (tabla 2). Al ser la más moderna, en su cohorte de derivación se incluyen ya pacientes anticoagulados con ACOD (dabigatrán) y su primera validación externa fue con los pacientes del estudio ROCKET-AF con warfarina o rivaroxabán. Los valores del estadístico c fueron 0,67 (IC del 95 %: 0,64-0,69) y 0,62 (IC del 95 %: 0,60-0,64), respectivamente. La capacidad de discriminación en ambas cohortes fue muy similar a la mostrada por las escalas HAS-BLED y ATRIA, aunque reveló una mejor calibración que estas³⁵.

También ha tenido validaciones posteriores. En una revisión sistemática y el metanálisis de siete estudios, mostró que no hubo diferencias significativas en el poder discriminativo de la escala ORBIT comparada con HAS-BLED, con valores respectivos del estadístico c de 0,65 (IC del 95 %: 0,60-0,69) frente a 0,63 (IC del 95 %: 0,60-0,66); $p > 0,05$ ³⁶. Se han publicado dos estudios posteriores, no incluidos en el anterior metanálisis, comparando escalas de riesgo hemorrágico. En uno de ellos, se compararon las escalas HAS-BLED, ATRIA y ORBIT en pacientes con FA tratados con ACOD del registro nacional danés, y se confirmó la moderada capacidad discriminativa de las tres, aunque el estadístico c fue superior para el ORBIT (0,61) que para HAS-BLED (0,58) y ATRIA (0,59); sin embargo, HAS-BLED mostró mayor sensibilidad, aunque menor especificidad en los catalogados de alto riesgo hemorrágico³⁴. El rendimiento de HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, ATRIA y ORBIT fue estudiado en los pacientes del estudio

RE-LY, y fue la última escala la que mostró mejor discriminación (estadístico c: 0,66) y mejor calibración³³.

Resumen y recomendaciones

La anticoagulación en los pacientes con FA se debe indicar cuando se espera que aporte un beneficio clínico neto. Esa decisión implica tener una estimación certera de los riesgos que tiene un paciente concreto de desarrollar un ictus sin la anticoagulación y de presentar una hemorragia si instauramos este tratamiento. Además, ahora que disponemos de varios fármacos anticoagulantes, se debe tener en cuenta que las reducciones del riesgo de ictus y el exceso de hemorragias no son iguales para todos ellos.

Se ha descrito una probabilidad de ictus por encima de la cual la anticoagulación está justificada (probabilidad umbral), aunque es diferente para la warfarina (1,7 %/año) que para los más seguros ACOD (0,9 %/año)³⁷. Estas estimaciones se realizan considerando unos riesgos hemorrágicos promedio y no tiene en cuenta que estos no son homogéneos en todos los pacientes.

Ambos riesgos influyen en la decisión, y se han desarrollado varias escalas de predicción del riesgo de ictus y de hemorragia.

Las principales guías sobre el protocolo diagnóstico-terapéutico de la FA recomiendan la utilización de la escala CHA₂DS₂-VASc para establecer la indicación de la anticoagulación²¹⁻²³, así como tener en consideración de forma periódica las escalas de estimación del riesgo hemorrágico para eliminar los factores que sean modificables; cualquiera de estas escalas en el caso de la Sociedad Europea de Cardiología²³, y la escala HAS-BLED, en concreto, en las guías de la AHA/ACC/HRS²² y de NICE²¹.

Todas las escalas de predicción del riesgo de ictus y de hemorragia disponibles en la actualidad han mostrado un moderado valor predictivo y ambigüedad en las incidencias de los hechos tratados de pronosticar según la puntuación total obtenida. En los pacientes mayores de 80 años, el poder discriminativo de todas las escalas de riesgo hemorrágico es todavía menor³⁸. Como consecuencia, las es-

calas de estimación de riesgo son insuficientes a la hora de precisar con exactitud la magnitud, si existe, del beneficio clínico neto de la anticoagulación en un paciente concreto.

Persisten los esfuerzos en mejorar el rendimiento de las escalas. El riesgo de ictus en los pacientes evoluciona con el tiempo. Se ha descrito que el incremento de la puntuación CHA₂DS₂-VASc por la aparición de nuevos factores de riesgo, denominado delta score, pronostica mejor el riesgo de ictus que la puntuación CHA₂DS₂-VASc inicial o la puntuación resultante, sobre todo si se produce en un breve período³⁹. La incorporación de diferentes biomarcadores también mejora los rendimientos de las escalas de riesgo de ictus y de hemorragias⁴⁰, pero la precisión en el pronóstico sigue siendo insuficiente.

La escala CHA₂DS₂-VASc es la herramienta más precisa disponible en la actualidad para identificar a los pacientes con auténtico bajo riesgo de ictus en quienes la anticoagulación no está justificada; por ello, es recomendable su utilización en todos los pacientes con FA no valvular. Precisar las puntuaciones superiores a 2 en la escala CHA₂DS₂-VASc aporta poco valor en la práctica.

Ictus y hemorragias mayores comparten factores de riesgo, como se puede observar en los ítems que integran las escalas. Una puntuación de alto riesgo hemorrágico en las escalas no es razón para no anticoagular si un elevado riesgo de ictus lo aconseja, porque en estos pacientes la anticoagulación aporta beneficio clínico neto^{23,41,42}. Con esta premisa, las escalas de riesgo de hemorragia actuales no son condicionantes en la decisión de anticoagular, y la puntuación total tiene poca utilidad práctica. Sin embargo, su consideración es obligada, tanto antes de iniciar la anticoagulación como regularmente en el seguimiento posterior, con la intención de eliminar o corregir los factores de riesgo hemorrágico. Para este fin, entre HAS-BLED y HEMORR₂HAGES tienen en cuenta todos los factores de riesgo modificables incluidos en las cuatro escalas. En los pacientes en tratamiento con AVK, el mal control de INR se asocia a peores resultados clínicos, lo que destaca la importancia de considerar la labilidad del INR, ítem solo incluido en la escala HAS-BLED.

Bibliografía

1. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of a clinical classifications schemes for predicting stroke: results of the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
5. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:810-5.
6. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
7. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39-48.
8. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:25-30.
9. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:528-38.
10. 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.
11. Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, Tsang TS, Lip GY, Gersh BJ. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45:426-31.
12. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015;42:6-15.

13. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. 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.
14. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. 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.
15. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
16. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* 2010;41:2731-8.
17. Van Doorn S, Debray TPA, Kaasenbrood F, Hoes AW, Rutten FH, Moons KGM, et al. Predictive performance of the CHA2DS2-VASc rule in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1065-77.
18. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score of 1. Systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47:1364-7.
19. Kim TH, Yang PS, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. CHA2DS2-VASc Score (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age \geq 75 [Doubled], Diabetes Mellitus, Prior Stroke or Transient Ischemic Attack [Doubled], Vascular Disease, Age 65-74, Female) for stroke in asian patients with atrial fibrillation: A Korean Nationwide Sample Cohort Study. *Stroke.* 2017;48:1524-30.
20. Taillandier S, Olesen JB, Clémenty N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GY, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score = 0 in a community-based cohort study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:708-13.
21. NICE Clinical Guidelines, No. 180. Atrial Fibrillation. The Management of Atrial Fibrillation. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180> [acceso: 17 de junio de 2018].
22. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, 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.
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

24. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000250.
25. Van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HG, van Staa TP. Comparative performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: Results from a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1851-9.
26. Aspberg S, Chang Y, Atterman A, Bottai M, Go AS, Singer DE. Comparison of the ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:3203-10.
27. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017;227:436-42.
28. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
29. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100.
31. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38:555-61.
32. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR₂HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;40:277-84.
33. Proietti M, Hijazi Z, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, et al. Comparison of bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Intern Med.* 2018;283:282-92.
34. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding scores in atrial fibrillation patients using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Am J Med.* 2018;131:574.e13-574.e27.

35. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:3258-64.
36. Wang C, Yu Y, Zhu W, Yu J, Lip GYH, Hong K. Comparing the ORBIT and HAS-BLED bleeding risk scores in anticoagulated atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:109703-11.
37. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:14-21.
38. Fauchier L, Chaize G, Gaudin AF, Vainchtock A, Rushton-Smith SK, Cotté FE. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016;217:85-91.
39. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:122-32.
40. Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, García-Fernández A, Esteve-Pastor MA, Vilchez JA, et al. Enhancing the 'real world' prediction of cardiovascular events and major bleeding with the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores using multiple biomarkers. *Ann Med*. 2018;50:26-34.
41. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, 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.
42. Hilken NA, Algra A, Greving JP. Predicting major bleeding in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48:3142-44.

CAPÍTULO VI

Tratamiento para prevenir el ictus en los pacientes con fibrilación auricular

Javier García Alegría y Raúl Quirós López

Unidad de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga

Evidencias del beneficio del tratamiento anticoagulante para prevención del ictus

Las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan que los pacientes con fibrilación auricular (FA) reciban un tratamiento anticoagulante en ausencia de contraindicación para la prevención del ictus en varones con una puntuación en la escala CHA_2DS_2-VASc de ≥ 2 , y de ≥ 3 en mujeres (clase I, nivel A). Este tratamiento debe considerarse en varones con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ y en mujeres con $CHA_2DS_2-VASc = 2$ (clase IIa, nivel B). No está recomendado el tratamiento anticoagulante ni antiagregante en pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 0$ o en mujeres sin otro factor de riesgo de ictus (clase III, nivel B)¹.

En los casos donde la anticoagulación esté contraindicada, pero el riesgo de ictus sea elevado, puede considerarse el cierre de la orejuela (clase IIb, nivel C)², tratamiento ya abordado en capítulos previos.

La anticoagulación reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (y otros episodios embólicos) en aproximadamente dos tercios de los casos, independientemente del riesgo inicial en comparación con placebo³. Además de la disminución del riesgo de accidente cerebrovascular, la warfarina conduce a episodios de accidente cerebrovascular menos graves y con menor mortalidad en comparación con el placebo⁴.

Durante la última década, la introducción de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) ha aportado a la estrategia del tratamiento anticoagulante mejoras significativas en términos de seguridad, en, al menos, igualdad de condiciones de eficacia. Esto ha traído consigo el que las GPC posicionen a los ACOD como opción prioritaria para la prevención de ictus¹.

En este capítulo se describen las diferentes opciones disponibles para llevar a cabo el tratamiento anticoagulante en la actualidad.

Tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa

El inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) fueron desarrollados como una alternativa al tratamiento convencional con antivitamina K. Entre sus ventajas figuran: no inferioridad en términos de eficacia en prevención de ictus y embolia sistémica, menor número de hemorragias, no es preciso la realización de controles periódicos del cociente internacional normalizado (INR) y menor riesgo de interacción con medicamentos y alimentos.

La tabla 1 muestra una comparación indirecta de los cuatro ensayos fundamentales: RE-LY⁵ (dabigatrán), ROCKET-AF⁶ (rivaroxabán), ARISTOTLE⁷ (apixabán) y ENGAGE-AF⁸ (edoxabán).

En el caso del dabigatrán y el edoxabán se llevaron a cabo análisis individualizados para las diferentes dosis disponibles. Por su parte, para el rivaroxabán y el apixabán se utilizaron las dosis menores como ajuste según los parámetros establecidos. La duración de los ensayos estuvo en torno a los dos años (el ensayo del edoxabán fue el de mayor duración, con 2,8 años). Los criterios de inclusión y exclusión fueron bastante similares, al igual que la edad promedio, situada en torno a los 70 años.

El ensayo del rivaroxabán incluyó a pacientes con mayor riesgo de ictus medido por la escala CHADS₂, y un mayor porcentaje de pacientes con ictus previo. El porcentaje medio de tiempo en rango terapéutico para la warfarina, el comparador, fue del 55 % para el rivaroxabán y del 68% para el edoxabán, con valores intermedios para el resto.

El único ACOD que hasta el momento cuenta con agente reversor es el dabigatrán, mediante el uso de idarucizumab⁹.

Aportaciones específicas de cada ACOD

Dabigatrán

Variables de eficacia:

- Primaria, ictus (cualquier tipo) o embolia sistémica:
 - Dabigatrán 150 mg: superior a la warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica, con un riesgo relativo (RR) = 0,65 (IC95%: 0,52-0,81) y un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) = 66.
 - Dabigatrán 110 mg: no inferior a warfarina, con un RR = 0,90 (IC95%: 0,74-1,10).
- Secundarias: no se registraron diferencias significativas en la mortalidad entre el dabigatrán y la warfarina, independientemente de las dosis empleadas.

Variables de seguridad:

- Hemorragia mayor:
 - Dabigatrán 150 mg: similar a la warfarina, con un RR = 0,93 (IC95%: 0,81-1,07).
 - Dabigatrán 110 mg: beneficio, con una menor tasa de hemorragias, con un RR = 0,80 (IC95%: 0,70-0,93) y un NNT = 76 para evitar una hemorragia mayor.
- Hemorragia intracraneal: ambas dosis del dabigatrán demostraron beneficio en hemorragias intracraneales respecto a la warfarina, con un riesgo relativo para la dosis de 150 mg de 0,40 (IC95%: 0,27-0,60), NNT = 117; para la dosis de 110 mg, de 0,31 (IC95%: 0,20-0,47), NNT = 101.
- Hemorragia gastrointestinal:
 - Dabigatrán 110 mg: riesgo similar de hemorragias gastrointestinales frente a la warfarina, con un RR = 1,10 (IC95%: 0,86-1,41).
 - Dabigatrán 150 mg: aumentó el riesgo de hemorragia a este nivel, con un RR = 1,50 (IC95%: 1,19-1,89), NNH = 99.

Por tanto, de los resultados del ensayo RE-LY podemos destacar que el dabigatrán 150 mg tomado dos veces al día, comparado con la warfarina, disminuye el riesgo de ictus y embolia sistémica, con similar tasa de hemorragias mayores, menor número de hemorragias intracraneales y un aumento del riesgo de hemorragias gastrointestinales. Por su parte, el dabigatrán 110 mg tomado dos veces al día, comparado con la warfarina, presenta resultados similares en ictus y embolia sistémica y mortalidad, con una reducción significativa del riesgo de hemorragia mayor, intracraneal y similar gastrointestinal.

Como ya se ha mencionado previamente, el dabigatrán cuenta con un agente de reversión específico, el idarucizumab. Este anticuerpo específico bloquea la acción del dabigatrán en un corto espacio de tiempo (< 5 minutos), de forma sostenida y sin que se hayan descrito complicaciones inmediatas o tardías relacionadas con su uso⁹.

Rivaroxabán

Variables de eficacia:

- Primaria, ictus o embolia sistémica: el rivaroxabán es no inferior a la warfarina; *hazard ratio* (HR): 0,79 (0,66-0,96), pero no superior.
- Secundarias: no se registraron diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes.

Variables de seguridad:

- Hemorragia mayor: la incidencia de hemorragias mayores del rivaroxabán en comparación con la warfarina fue similar, 3,6% frente a 3,4%; HR = 1,04 (IC95%: 0,90-1,20).
- Hemorragia intracraneal: la aparición de hemorragias intracraneales fue menos frecuente en los pacientes tratados con rivaroxabán frente a la warfarina; HR = 0,67 (IC95%: 0,47-0,93); NNT = 247.
- Hemorragia gastrointestinal: más frecuente con el rivaroxabán; HR = 1,46 (IC95%: 1,19-1,78); NNH = 101.

En resumen, el rivaroxabán tomado una vez al día, en comparación con la warfarina, es similar en la prevención del ictus y la

Tabla 1. Principales características de los ensayos esenciales de los anticoagulantes de acción directa

Fármaco	Dabigatrán
Estudio	RE-LY ⁵
Diseño	<ul style="list-style-type: none"> • No inferioridad y superioridad, abierto para el brazo de WA y doble ciego para dabigatrán
Duración (años)	2
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Valvulopatía grave • Ictus grave o reciente • CICr < 30 ml/min • Elevación enzimas hepáticas > 2 veces
Dosis ACOD	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg/12 h • 110 mg/12 h
Ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • 110 mg/12 h: • ≥ 80 años, gastritis, esofagitis, o reflujo gastroesofágico Tratamiento con verapamilo
Edad media (años)	71

Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
ROCKET ⁶	ARISTOTLE ⁷	ENGAGE ⁸
<ul style="list-style-type: none"> • No inferioridad, y superioridad, aleatorizado, doble ciego 		
1,9	1,8	2,8
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilación auricular no valvular y al menos un factor de riesgo: • Ictus o AIT previo; FEVI < 40%; síntomas de IC de clase ≥ II NYHA; edad ≥ 75 años o 65-74 años si DM, HTA o enfermedad arterial coronaria 		
<ul style="list-style-type: none"> • Valvulopatía • Ictus grave en 3 meses previos, o ictus en 14 días previos • ClCr < 30 ml/min • Elevación de enzimas hepáticas > 3 veces 	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis mitral moderada a grave • Ictus 7 días previos • Necesidad de AAS >165 mg/día o AAS + clopidogrel • ClCr < 25 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis mitral moderada a grave • ClCr < 30 ml/min • Terapia antiagregante dual • Síndrome coronario agudo • Revascularización coronaria o ictus
<ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxabán 20 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Apixabán 5 mg/12 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Edoxabán 60 mg/24 h • Edoxabán 30 mg/24 h
<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg/día: • ClCr: 15-49 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg/12 h: • Dos o más criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 mg/24 h: • ClCr 30-50 ml/min o peso ≤ 60 kg o tto con inhibidores potentes de gp-P
73	70	72

Tabla 1. Principales características de los ensayos esenciales de los anticoagulantes de acción directa *(continuación)*

Fármaco	Dabigatrán
% ICTUS previo	20
CHADS ₂ (media)	2,1
% TRT en rango	64

Contraindicaciones (destacadas)

- ClCr < 30 ml/min
- Hemorragia activa
- Alteración de la hemostasia
- Enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia

Interacciones

Antídoto • Idarucizumab

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AIT: ataque isquémico transitorio; ClCr: aclaramiento de creatinina; DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca, NYHA: New York Heart Association.

embolia sistémica, no aporta beneficios en la mortalidad ni en el número de hemorragias mayores, reduce de forma significativa las hemorragias intracraneales y aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
54	20	28,3
3,5	2,1	2.8
55	62	68,4
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatopatía + coagulopatía y riesgo relevante de hemorragia • Escala Child Pugh B y C 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado activo clínicamente significativo • Hepatopatía + coagulopatía y riesgo relevante de sangrado 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado activo clínicamente significativo. • Hepatopatía + coagulopatía y riesgo relevante de sangrado Hipertensión grave no controlada
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la glicoproteína P: ciclosporina, dronedarona, eritromicina y ketoconazol. • Inductores de la glicoproteína P: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, etc. Precaución con AINE y AAS. Evitar otros antiagregantes 		
<hr/> Andexanet alfa <hr/>		

Apixabán

Variables de eficacia:

- Primaria, ictus o embolia sistémica: el apixabán demostró no inferioridad y superioridad frente a la warfarina; HR = 0,79 (IC95%: 0,66-0,95); NNT = 168.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

- Secundarias: la mortalidad por cualquier causa fue menor en pacientes tratados con apixabán; HR = 0,89 (IC95%: 0,80-0,99). La tasa de incidencia anual fue del 3,52% frente al 3,94% de la warfarina.

VARIABLES DE SEGURIDAD:

- Hemorragia mayor: menor con el apixabán; HR = 0,69 (IC95%: 0,60-0,80); NNT = 66.
- Hemorragia intracraneal: menor con el apixabán; HR = 0,42 (IC95%: 0,30-0,58); NNT = 129. La tasa de incidencia anual fue del 0,33% frente al 0,80% de la warfarina.
- Hemorragia gastrointestinal: no hubo diferencias significativas frente a la warfarina; HR = 0,89 (IC95%: 0,70-1,15). La incidencia anual de hemorragias gastrointestinales fue del 0,76% para el apixabán y del 0,86% para la warfarina.

El apixabán tomado dos veces al día, comparado con la warfarina, reduce tanto la aparición de ictus y embolia sistémica como la mortalidad por cualquier causa con un menor número de hemorragias mayores, intracraneales y similar tasa de hemorragias gastrointestinales.

Edoxabán

VARIABLES DE EFICACIA:

- Primaria, ictus o embolia sistémica:
 - Edoxabán estrategia de dosis alta (EDA) 60/30 mg demostró no inferioridad en comparación con la warfarina; HR = 0,79 (IC95%: 0,63-0,99), sin beneficio estadísticamente significativo en el análisis de superioridad.
 - Edoxabán estrategia de dosis baja (EDB) 30/15 mg también demostró no inferioridad pero se asoció a un aumento del ictus isquémico en comparación con la warfarina y, por tanto, no se solicitó la autorización reglamentaria; HR = 1,07 (IC95%: 0,87-1,31).
 - Edoxabán EDA 60/30 mg no demostró beneficios en mortalidad por cualquier causa, pero sí lo hizo el edoxabán EDB 30/15 mg en comparación con la warfarina; HR = 0,87 (IC95%: 0,79-0,96).

- Edoxabán EDA 60/30 mg sí demostró beneficio en muerte por causas cardiovasculares; HR = 0,86 (IC95%: 0,77-0,97); NNT = 87.

Variables de seguridad:

- Hemorragia mayor: las dos dosis del edoxabán demostraron menor número de hemorragias mayores en comparación con la warfarina. Para el edoxabán EDA 60/30 mg, valor de HR = 0,80 (IC95%: 0,71-0,91), y el edoxabán EDB 30/15 mg, valor de HR = 0,47 (IC95%: 0,41-0,55). El número de pacientes necesario para evitar una hemorragia, NNT, fue de 63 y 26 para el edoxabán EDA 60/30 mg y el edoxabán EDB 30/15 mg, respectivamente.
- Hemorragia intracraneal: reducción frente a la warfarina para ambas dosis.
 - Edoxabán EDA 60/30 mg: HR = 0,47 (IC95%: 0,34-0,63) y NNT = 99.
 - Edoxabán EDB 30/15 mg: HR = 0,30 (IC95%: 0,21-0,43) y NNT = 78.
- Hemorragia gastrointestinal: no hubo diferencias significativas frente a la warfarina para la dosis del edoxabán EDA 60/30 mg. Sí hubo menor número de hemorragias del aparato digestivo en el grupo de pacientes tratados con edoxabán EDB 30/15 mg; HR = 0,67 (IC 95%: 0,53-0,83), con un valor de NNT = 115.

El edoxabán EDA 60/30 mg (única dosis aprobada en FA), tomado una vez al día, es similar a la warfarina en prevención del ictus y la embolia sistémica. No aporta beneficio en mortalidad por cualquier causa, pero sí en mortalidad de causa cardiovascular. En términos de seguridad, es similar a la warfarina en hemorragia gastrointestinal y reduce de forma significativa la hemorragia mayor e intracraneal.

Tratamiento con antivitaminas K: paciente candidato y precauciones especiales

Durante más de cinco décadas, los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido utilizados de una manera muy eficaz en la prevención de la enfermedad tromboembólica en la FA. Los estudios SPAF, AFASAK,

BAATAF, SPINAF y CAFA compararon la warfarina, un placebo o el ácido acetilsalicílico (AAS), y demostraron de manera concluyente que la warfarina con dosis ajustada según el INR reduce el riesgo embólico de una manera muy significativa. Las revisiones sistemáticas han mostrado que la warfarina reduce el riesgo de ictus un 65-68% en comparación con el placebo, y un 32-47% cuando se compara con el AAS, si bien se asocia con un incremento en el riesgo de hemorragias graves^{10,11}.

El equilibrio beneficio-riesgo de los AVK viene determinado por un margen terapéutico estrecho y por un claro riesgo de infra o supradosificación. En la práctica diaria, el uso de AVK tiene diferentes problemas: una acción retrasada en el tiempo, una larga vida media, la necesidad de una colaboración permanente del paciente o del cuidador para asegurar una buena adherencia terapéutica y el uso correcto de las dosis que muchas veces son irregulares, unos controles frecuentes de coagulación por la variación en el INR, la variabilidad biológica condicionada por distintos polimorfismos genéticos, la interacción con distintos alimentos, las interacciones medicamentosas y la heterogeneidad en la calidad de los controles de los laboratorios clínicos. Todo ello condiciona una infrautilización de los AVK en pacientes con alto riesgo embólico, tanto por falta de indicación del médico como de aceptación del afectado, y una gran variación en la calidad del tratamiento anticoagulante. Estudios recientes en España han mostrado el margen de mejora en el control del INR. Así, en el estudio Califa¹², la prevalencia de mal control de la anticoagulación fue del 47,3%, y el tiempo medio en intervalo terapéutico un 63,8%. En el estudio PAULA¹³, realizado en Atención Primaria, un 40% de los anticoagulados (el 43,1% por el método directo y el 39,4% por el método de Rosendaal) presentaban un control inadecuado en los 12 meses previos.

¿En este momento, cuáles son las indicaciones de uso de los fármacos antivitaminas K?

Si bien las últimas guías europeas priorizan la elección de los anticoagulantes directos en la FA no valvular, existen algunas situaciones clínicas en las que el uso inicial o el mantenimiento del tratamiento con AVK en la FA son preferibles. De una manera obligatoria, los AVK se tienen que usar en:

- Prótesis mecánica valvular, estenosis mitral y lesión valvular con insuficiencia cardíaca pendiente de sustitución valvular. En las últimas guías europeas de fibrilación se ha eliminado el término «no valvular», pues daba lugar a confusión. A efectos prácticos, la European Heart Rhythm Association se refiere a enfermedad valvular tipo 1 cuando necesitan tratamiento con antivitamina K, entre las que se incluyen la estenosis mitral moderada-grave de origen reumático y la prótesis mecánica. Los pacientes con válvulas biológicas siguen siendo un área de incertidumbre. En este caso, los ACOD pueden ser una buena opción, salvo la excepción de una prótesis biológica implantada por una estenosis mitral reumática¹⁴.
- Enfermedad renal avanzada (aclaramiento de creatinina [ClCr] < 15 ml/min). La anticoagulación en los pacientes con FA y enfermedad renal merece un comentario especial. La warfarina ha mostrado su beneficio en pacientes con enfermedad renal moderada (G3)¹⁵. Un metanálisis reciente ha mostrado que, en la FA y enfermedad crónica (ERC) estadio G3, los ACOD son al menos tan eficaces como la warfarina en la prevención embólica sin incrementar el riesgo de hemorragia¹⁶. Sin embargo, no hay información suficiente en ERC en estadios G4 y G5 (enfermedad renal terminal), pues la mayoría de los ensayos con ACOD excluyeron este tipo de pacientes, salvo un pequeño grupo de apixabán con ClCr entre 25-30 ml/min. A pesar de ello, en Europa se aprobó el uso en ERC G4 del rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán con dosis ajustadas, por lo que la elección de los AVK o los ACOD en esta situación sigue siendo un interrogante. Los AVK no se han evaluado de manera perspectiva en ensayos de FA con enfermedad renal terminal, y su uso es muy controvertido¹⁷.
- Pacientes con contraindicación para el uso ACOD. Entre estas situaciones estaría el uso de algunos tratamientos, como algunos antiepilépticos inductores enzimáticos (p. ej., fenitoína, levetiracetam, valproico), el tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa, el uso de antifúngicos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol) o de antitumorales (imatinib, abiraterona, enzalutamida)¹⁴.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

- Paciente ya tratado con AVK con buenos controles de INR. En esta situación, el beneficio de los ACOD no es concluyente y queda fuera de la indicación de las recomendaciones administrativas en nuestro país.
- Pacientes para quienes los costes de los ACOD son inaceptables. En España hay una regulación administrativa para el uso de ACOD; en ella se dice que los AVK siguen siendo la opción recomendada como tratamiento de la FA según la Agencia Española de Medicamentos, en el marco del Sistema Nacional de Salud¹⁸, en las siguientes situaciones:
 - Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR. Se considerará un control subóptimo cuando el tiempo en intervalo terapéutico (TRT) es inferior al 65%.
 - Afectación valvular: estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia).
 - Nuevos pacientes con FA no valvular en quienes esté indicada la anticoagulación, salvo que exista alguno de los siguientes criterios en los que se pueden usar ACOD: hipersensibilidad conocida o con contraindicación de uso de AV, antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC), ictus isquémico con alto riesgo de HIC (combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV o microhemorragias corticales múltiples), pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR o imposibilidad de acceso al control del INR.

¿Hay algún papel para los antiagregantes en la prevención cardioembólica en la FA no valvular?

La anticoagulación es superior a la antiagregación en la prevención cardioembólica en la FA. Un metanálisis que incluyó todos los ensayos de comparación entre el ácido acetilsalicílico y la warfarina concluyó que esta última reduce el riesgo absoluto de ictus (2,0 frente a 4,3/100 pacientes/año; HR = 0,55 [0,45-0,71]), con un incremento

leve del riesgo por hemorragia mayor de 0,9/100 pacientes/año (2,2% frente a 1,3%), lo que da lugar a un beneficio neto sustancial¹⁹. En la actualidad, el uso de AAS en monoterapia para la prevención embólica en la FA está desaconsejado.

La combinación del AAS con clopidogrel frente a la warfarina y frente al AAS en la FA sola ha sido estudiada en dos ensayos: ACTIVE W y ACTIVE A. El estudio ACTIVE W fue interrumpido después de 1,3 años porque la warfarina reducía de una manera significativa el objetivo combinado (3,9% frente a 5,6%; RR: 0,69; IC 95%: 0,57-0,85), con tendencia a un menor riesgo de hemorragia con warfarina²⁰.

El tratamiento combinado puede ser una alternativa razonable cuando el paciente no acepta la anticoagulación o cuando acaba de recibir un procedimiento intravascular y hay un alto riesgo hemorrágico.

Bibliografía

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
2. 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.
3. 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.
4. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-8.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.

- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
- 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.
- Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD006186.
- Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A; estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*, 2018. doi: 10.1093/europace/euy054.
- Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599-604.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011373. doi:10.1002/14651858.CD011373.pub2.
- Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:337-51.
- Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.

19. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441.
20. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903.

CAPÍTULO VII

Estrategias para minimizar el riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante. Abordaje de las complicaciones hemorrágicas

Alejandra Gullón Ojesto y Carmen Suárez Fernández

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción

El uso de los fármacos anticoagulantes ha permitido reducir de forma muy significativa el riesgo de sufrir episodios tromboembólicos secundarios a la fibrilación auricular (FA) y, con ello, su morbimortalidad asociada. Sin embargo, el uso de anticoagulantes está a su vez relacionado con un aumento del riesgo de hemorragias.

Hasta el año 2011 solo se disponía de antagonistas de la vitamina K (AVK) como fármacos anticoagulantes, cuyo uso se ha visto limitado debido a su necesidad de monitorización, su estrecho intervalo terapéutico y sus frecuentes interacciones farmacológicas. Actualmente existen otros cuatro fármacos: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores del factor X activado (apixabán, rivaroxabán y edoxabán). Estos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen un perfil farmacocinético más predecible y se han descrito menos interacciones, lo que hace posible su uso en dosis fijas sin necesidad de monitorización los niveles en sangre.

Estos fármacos, como grupo, han demostrado al menos la superioridad respecto a la warfarina para la protección del ictus y de las

embolias periféricas en FA no valvular (FANV) (un 19% de reducción de riesgo de media), con un perfil de seguridad más favorable debido a la reducción en un 50% de las hemorragias intracraneales (HIC)¹, la complicación más temida del tratamiento anticoagulante por ser responsable del 90% de las hemorragias mortales².

En sus respectivos ensayos pivotaes, el riesgo de hemorragia mayor frente a la warfarina fue significativamente menor en el caso del dabigatrán 110 mg³, el apixabán⁴ y ambas dosis del edoxabán⁵. El riesgo fue similar a la warfarina en el caso del dabigatrán 150 mg y el rivaroxabán⁶.

El objetivo que se pretende alcanzar a la hora de prescribir un tratamiento anticoagulante es prevenir de forma eficaz el episodio tromboembólico y minimizar el riesgo de hemorragia a través de distintas estrategias que desarrollaremos a lo largo del capítulo, así como optimizar su abordaje, en caso de encontrarnos con esa necesidad.

Estrategias para la prevención de hemorragias en pacientes anticoagulados

Evaluación del riesgo hemorrágico y elección del anticoagulante

Antes de prescribir un tratamiento anticoagulante como estrategia antitrombótica en FA, se debe realizar una evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico para seleccionar adecuadamente a los candidatos.

Existen múltiples escalas que evalúan el riesgo de hemorragia en pacientes con FA. Las guías actuales de protocolo diagnóstico-terapéutico de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de la escala HAS-BLED⁷, validada para pronosticar el riesgo de hemorragia mayor a un año en pacientes con FA que siguen tratamiento con AVK⁸ y con ACOD⁹ (tabla 1).

Una puntuación igual o mayor de 3 puntos es indicativa de un elevado riesgo de hemorragia. Esta condición no es una contraindicación para la anticoagulación, dado que el riesgo embólico suele superar al hemorrágico¹⁰. Sirve de ayuda para seleccionar a aquellos

Tabla 1. Escala HAS-BLED

Sigla	Definición	Puntuación
H	Hipertensión mal controlada (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuficiencia renal grave (diálisis, trasplante o creatinina > 2,26 mg/dl) o insuficiencia hepática grave (cirrosis, bilirrubina > 2× normal o GPT/GOT/FA > 3× normal) (<i>Abnormal renal and liver function</i>)	1 o 2
S	Historia de ictus (<i>Stroke</i>)	1
B	Antecedentes de hemorragia mayor (<i>Bleeding</i>)	1
L	INR lábil (TRT < 60%)	1
E	Edad > 65 años	1
D	Medicación concomitante predisponente a la hemorragia (antiagregantes, antiinflamatorios...) y abuso de alcohol (≥ 8 bebidas/semana) (<i>Drugs</i>)	1 o 2
Puntuación máxima		9

FA: fosfatasa alcalina; INR: cociente internacional normalizado; PAS: presión arterial sistólica; TRT: tiempo medio en rango terapéutico.

sujetos que van a requerir un seguimiento más estrecho, en quienes se deben corregir los factores que sean modificables.

Debemos tener en cuenta que el beneficio clínico neto y la seguridad en los pacientes que reciben AVK es directamente dependiente de su tiempo en rango terapéutico¹¹. Herramientas como la escala SAMe-TT2R2 podrían ser útiles para identificar a los pacientes con mayores probabilidades de mal control con AVK¹². Para el uso de esta escala deben evaluarse los siguientes aspectos: sexo (femenino), 1 punto; edad (< 60 años), 1 punto; comorbilidades (más de 2 de las

siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica/infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, historia de ictus, patología respiratoria, hepática o renal), 1 punto; tratamiento con fármacos que interactúan con AVK (como amiodarona), 1 punto; consumo de tabaco en los dos últimos años, 2 puntos; y raza (no caucásica), 2 puntos. Aquellos pacientes con puntuación entre 0 y 1 puntos tendrán un probable buen control con AVK con un tiempo medio en rango terapéutico (TRT) mayor al 65-70%. Puntuaciones mayores o igual a 2 se asocian a un probable pobre TRT, por lo que debería valorarse el cambio a ACOD.

Las recomendaciones vigentes de guías de práctica clínica avalan el uso preferente de ACOD debido a su menor riesgo de hemorragias mayores⁷. El uso de ACOD está contraindicado solo en caso de pacientes con sustitución valvular con prótesis metálicas o estenosis mitral moderada o grave (generalmente de origen reumático).

Corrección de factores de riesgo hemorrágico modificables

En todo paciente que vaya a recibir anticoagulantes, se debe evaluar de forma sistemática todos los factores favorecedores de hemorragia y proceder a la corrección de aquellos que puedan ser modificados:

- Reevaluar mantener fármacos antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros fármacos que favorezcan la hemorragia.
- Controlar las cifras de presión arterial (PA). En caso de hipertensión mal controlada, el inicio de la anticoagulación oral debe ser pospuesto hasta alcanzar cifras menores de 160/90 mmHg, con un objetivo final de control en torno a 140/90 mmHg, siempre que sea bien tolerada, evitando el ortostatismo¹³.
- Asegurar una reducción o la abstención del consumo de alcohol (menos de 8 bebidas/semana).
- Identificar las posibles interacciones farmacológicas existentes en el plan terapéutico y, a partir de ahí, modificar el tratamiento.
- Tratar todas aquellas causas favorecedoras de hemorragia digestiva y caídas (véase el siguiente apartado).

Favorecer la prescripción adecuada mediante la evaluación de las características del paciente y sus comorbilidades

La elección de la dosis y la posología adecuada de los anticoagulantes es fundamental para minimizar el riesgo de hemorragia. Para ello, es necesario tener en cuenta distintos factores como la edad, el peso y la función renal, entre otros (tabla 2).

Función renal. La insuficiencia renal es una comorbilidad extremadamente frecuente en los pacientes frágiles con FANV y se asocia a incrementos tanto del riesgo trombotico como del hemorrágico¹⁴. La función renal debe ser evaluada al menos una vez al año en la población general y con mayor frecuencia en los pacientes frágiles o con enfermedad renal crónica (ERC). Las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea del Ritmo Cardíaco aconsejan la reevaluación en un intervalo de meses igual al aclaramiento de creatinina (ClCr)/10 en pacientes con ERC (p. ej., 3 meses en pacientes con AcCr de 30 ml/min)¹⁵.

La dosificación de los ACOD debe realizarse de acuerdo con las fichas técnicas de cada uno de los fármacos, siguiendo el esquema mostrado en la figura 1.

Función hepática. En caso de insuficiencia hepática, en el estadio de Child-Pugh B el uso de ACOD debe realizarse con precaución, mientras que en el estadio C están contraindicados¹⁵.

Interacciones farmacológicas. Los AVK interactúan con múltiples fármacos y con alimentos que contienen vitamina K. Los ACOD, a pesar de tener menos interacciones, se ven afectados durante el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 o inhibidores de la glucoproteína P, y en determinadas condiciones requieren el ajuste de su dosis (fig. 1).

Anemia y trombocitopenia. La causa de la anemia o la trombocitopenia debe ser exhaustivamente investigada antes de decidir iniciar la anticoagulación, sobre todo para excluir una hemorragia oculta. Cifras de plaquetas iguales o mayores a 100.000/dl son seguras para el uso de anticoagulantes y no se contraindican hasta cifras inferiores a 50.000/dl.

Tabla 2. Factores de riesgo y comorbilidades que se debe tener en cuenta en pacientes anticoagulados para minimizar el riesgo hemorrágico

- Uso de dosis adecuada de ACOD
 - Monitorización de función renal y hepática
 - Control de cifras de PA
 - Control estrecho del INR. En caso de INR lábil, cambio a ACOD
 - Evaluación de las posibles interacciones farmacológicas
 - Control del consumo de alcohol y otros tóxicos
 - Evaluación y control de anemia y trombocitopenia
 - Tratamiento de causas reversibles de hemorragia GI (*Helicobacter pylori*, angiodisplasias, gastritis péptica...)
 - Corrección de factores de riesgo de caídas (hipotensión ortostática, hipoglucemias, cuadros vertiginosos...)
 - Evitar el tratamiento puente ante procedimientos invasivos
-

ACOD: anticoagulantes de acción directa; GI: gastrointestinal; INR: cociente internacional normalizado; PA: presión arterial.

Antecedentes de hemorragia digestiva. En pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal (GI), se debe intentar esclarecer la causa de la hemorragia e indicar tratamiento cuando sea posible: fulguración endoscópica de angiodisplasias, tratamiento del *Helicobacter pylori*, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en caso de gastritis o úlcera péptica...¹⁶.

En sus ensayos clínicos pivotaes, el dabigatrán 150 mg, el rivaroxabán y el edoxabán 60 mg se asociaron a mayores tasas de hemorragia gastrointestinal en comparación con la warfarina. El riesgo con el apixabán y el dabigatrán 110 mg fue similar al de la warfarina³⁻⁶. En caso de hemorragia GI grave, debe evaluarse su causa y su potencial reversibilidad, la posibilidad de recurrencia, la edad del sujeto y otros condicionantes. Si el equilibrio de beneficio-riesgo es desfavorable, se deberá plantear la retirada de la

Dabigrán 150 mg/12 h	Rivaroxabán 20 mg/24 h	Apixabán 5 mg/12 h	Edoxabán 60 mg/24 h
Edad ≥ 80 años HAS-BLED ≥ 3 CICr 30-50 min Tratamiento con verapamilo	CICr 15-49 ml/min	Si presenta al menos dos de los criterios: Edad ≥ 80 años Creatinina ≥ 1,5 mg/dl Peso ≤ 60 kg o CICr 15-29 ml/min	CICr 15-50 ml/min Peso ≤ 60 kg o Tratamiento con ketoconazol, eritromicina, ciclosporina o dronedarona
Dabigatrán 110 mg/12 h	Rivaroxabán 15 mg/24 h	Apixabán 2,5 mg/12 h	Edoxabán 30 mg/24 h

Figura 1. Ajuste de dosis de los ACOD.

anticoagulación o el uso de otras estrategias, como el cierre de la orejuela¹⁵.

Riesgo de caídas. La predisposición a las caídas en pacientes anticoagulados se ha relacionado con un mayor riesgo de HIC y mortalidad¹⁷. Sin embargo, esta asociación es controvertida, dado que algunos modelos matemáticos sugieren que los pacientes con alto riesgo trombótico tendrían que caerse más de 295 veces al año para que el riesgo de HIC excediese al de sufrir un ictus isquémico¹⁸. Por ello, el riesgo de caídas no debe considerarse como una contraindicación absoluta para la anticoagulación oral^{7,15}.

En los pacientes con riesgo, deben evaluarse de forma pormenorizada los factores predisponentes y proceder a la corrección de los que sean modificables (alteraciones visuales, hipotensión ortostática, hipoglucemias, etc.). Dada la reducción significativa del riesgo HIC con los ACOD respecto a la warfarina, su uso estaría recomendado en esta población^{7,19}.

Terapia puente. En caso de procedimientos que impliquen la necesidad de retirada transitoria de la anticoagulación, debemos tener en cuenta que los AVK tienen una vida media larga (36-42 horas), lo que implica que debe realizarse con al menos 3-5 días de antelación. La recuperación de los niveles anticoagulantes tardará días en alcanzarse, por lo que tradicionalmente se recomendaba el uso de tratamiento puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con elevado riesgo trombotico²⁰. Sin embargo, en el estudio BRIDGE realizado en pacientes con FA en tratamiento con AVK, la ausencia de uso de tratamiento puente consiguió resultados similares en la prevención de tromboembolias arteriales que con el tratamiento puente, con reducción de los episodios hemorrágicos²¹. Por tanto, el tratamiento puente no se recomienda actualmente, salvo en pacientes con prótesis valvulares metálicas. En el caso de los ACOD, dado su inicio y finalización de acción rápido, el uso de tratamiento puente con HBPM no está recomendado¹⁵. Estos pueden reiniciarse con seguridad 24 horas después de una intervención de bajo riesgo de hemorragia y 48-72 horas después de una intervención de alto riesgo¹⁵.

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes anticoagulados

Medidas generales

Ante una situación de hemorragia en un paciente anticoagulado, la actitud que se debe seguir dependerá de su gravedad y del tipo de tratamiento anticoagulante.

En una primera aproximación, se debe evaluar la situación hemodinámica del paciente y realizar una analítica sanguínea en la que se incluyan niveles de hemoglobina y plaquetas, parámetros estándar de coagulación y función renal. Es fundamental confirmar el tipo de fármaco anticoagulante, la posología y la hora de toma de la última dosis. Asimismo, se debe descartar el uso concomitante de otros fármacos que hayan podido favorecer la hemorragia^{15,16,22}.

Medidas de laboratorio de la actividad anticoagulante

En los pacientes anticoagulados con AVK, el cociente internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés) nos aporta una medida cuantitativa del grado de anticoagulación, y puede descartar o confirmar rápidamente una posible sobredosificación.

En el caso de los ACOD, las pruebas rutinarias de coagulación no aportan una valoración precisa de actividad anticoagulante.

El tiempo de tromboplastina parcial activada podría aportar una información cualitativa respecto a la presencia del fármaco en sangre en los pacientes tratados con dabigatrán. Niveles dos veces superiores a los límites normales, tras 12-24 horas de la última dosis, sugieren un alto riesgo de hemorragia. El tiempo de trombina también se eleva de forma significativa incluso con dosis bajas del fármaco, por lo que, de nuevo, solo podría aportar una información cualitativa de la presencia o no de dabigatrán en sangre, pero no de su concentración. El tiempo de trombina calibrado para dabigatrán es una prueba específica desarrollada para aportar una valoración cuantitativa de su efecto. Esta debe realizarse en un laboratorio especializado y no suele encontrarse disponible en el circuito urgente^{23,24}.

En el caso de los tratados con fármacos anti-Xa, el tiempo de protrombina también puede verse alterado, pero no hay una buena correlación con las concentraciones sanguíneas. Un tiempo de protrombina normal no excluye concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de estos fármacos. Por el contrario, las pruebas cromogénicas para la determinación de la actividad anti-Xa informan de forma precisa sobre su actividad anticoagulante, aunque, de nuevo, deben realizarse en laboratorios especializados^{23,24}.

Actuación en hemorragias menores

Ante hemorragias menores, en la mayoría de los casos se puede adoptar una actitud conservadora, buscando el control del foco hemorrágico (antibióticos para infección urinaria, hemostáticos locales para la epistaxis o hemorragia gingival...)^{15,16}.

- En caso de anticoagulación con AVK, deberán ajustarse u omitir las dosis del fármaco según los niveles del INR, y, en ocasiones, administrar dosis orales de vitamina K²⁵.
- En caso de anticoagulación con ACOD, se debe posponer u omitir la siguiente dosis, dado que la duración del efecto anticoagulante debería corregirse en 12-24 horas¹⁵.

Actuación en hemorragias mayores sin riesgo vital

Ante hemorragias mayores sin riesgo vital, se deben iniciar medidas de soporte a través de reposición de fluidos con sueroterapia, transfusión de concentrados de hematíes o plaquetas (si procede) y de plasma fresco, así como medidas de hemostasia local: compresión mecánica y hemostasia quirúrgica o endoscópica (en caso de hemorragia digestiva).

Cuando la ingesta de los fármacos se ha realizado en las últimas 2-4 horas, la administración de carbón activado podría tener utilidad para evitar su absorción.

En pacientes tratados con AVK, se debe suspender el fármaco y administrar vitamina K (10 mg i.v. en inyección lenta); se puede repetir la dosis 12 horas después, asumiendo una corrección de la anticoagulación en unas 12-24 horas. Podría suplementarse con plasma fresco o complejo protrombínico según la urgencia, consiguiendo una corrección mucho más rápida²⁵. El algoritmo terapéutico del tratamiento de las hemorragias en pacientes anticoagulados con AVK se muestra en la figura 2.

Es importante mantener una diuresis adecuada en pacientes en tratamiento con ACOD, sobre todo los tratados con dabigatrán, que es el fármaco con mayor excreción renal. En caso de fracaso renal asociado con hemorragia grave, y cuando su antídoto específico (idarucizumab) no esté disponible, podría valorarse la hemodiálisis. Sin embargo, esta no es útil para pacientes en tratamiento con anti-Xa dada su elevada unión a proteínas plasmáticas²⁶. El algoritmo de tratamiento de la hemorragia en el paciente anticoagulado con ACOD se muestra en la figura 3.



Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la hemorragia en un paciente anticoagulado con AVK.

***Incluye hemorragia** con deterioro hemodinámico, hemorragia intracraneal, hemorragia en un órgano crítico o espacio cerrado, hemorragia persistente a pesar de medidas de apoyo generales y apoyo hemostático local. AVK: antagonista de la vitamina K; INR: cociente internacional normalizado; i.v.: intravenoso. Modificado de Ansell (2008).

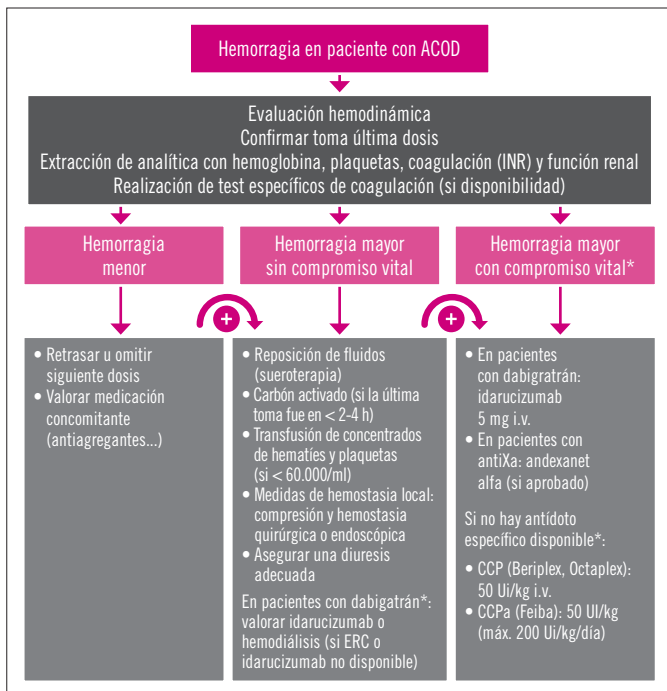


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la hemorragia en pacientes tratados con ACOD.

*Incluye hemorragia con deterioro hemodinámico, hemorragia intracraneal, hemorragia en un órgano crítico o espacio cerrado, hemorragia persistente a pesar de medidas de apoyo generales y apoyo hemostático local, riesgo de hemorragia recurrente por exposición excesiva a ACOD atribuible a depuración alterada (insuficiencia renal aguda) o sobredosis. ACOD: anticoagulantes de acción directa; CCP: concentrado de complejo protrombínico; CCPa: concentrado de complejo protrombínico activado; ERC: enfermedad renal crónica; INR: cociente internacional normalizado; i.v.: intravenoso. Fuente: Steffel J, et al; The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, European Heart Journal 2018; 39:1330-1393. Translated and modified by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. ©The Author(s) 2018. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com. Please visit: www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation

Actuación en hemorragias mayores con riesgo vital

Ante hemorragias que comprometan el riesgo vital, deben utilizarse medidas de reversión rápida de la anticoagulación¹⁵, además de las acciones previamente descritas. Para ello, disponemos de dos tipos de estrategias: los hemostáticos no específicos con concentrados de factores de la coagulación y los agentes específicos desarrollados para los ACOD.

Hemostáticos no específicos

- El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un producto derivado del plasma que contiene tres o cuatro factores de la coagulación, junto con proteínas C y S. El concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) se diferencia por contener factor VII activado junto con los otros tres factores inactivados. Ambos consiguen una reversión rápida de los AVK²⁵, con un efecto variable en la reversión de los ACOD.

Actualmente, se encuentran indicados en caso de hemorragia con riesgo vital en pacientes tratados con AVK, en combinación con la infusión intravenosa de 10 mg de vitamina K. En los pacientes tratados con ACOD, deben usarse solo en caso de que los antídotos específicos no estén aprobados o disponibles, dado que la evidencia científica que avala su eficacia y seguridad con ACOD es escasa¹⁵ y en pacientes con AVK se han asociado a mayor riesgo de complicaciones trombóticas^{27,28}.

- El factor siete activado recombinante (FVIIa) es otro producto prohemostático con mayor potencia en comparación con CCP/CCPa, pero también con mayor riesgo de complicaciones trombóticas, por lo que debe utilizarse con precaución y solo en caso de fracaso o persistencia de hemorragia tras los tratamientos previos²⁹. Modelos *in vitro* muestran un efecto variable en la corrección de las pruebas de coagulación alteradas por el rivaroxabán y el apixabán³⁰.

Dado el potencial riesgo protrombótico, estos productos deben ser evitados en hemorragias que no comprometan el riesgo vital o en

procedimientos quirúrgicos electivos^{15,22}. Los hemostáticos no específicos comercializados en España y su posología se resumen en la tabla 3.

Antídotos específicos de los ACOD

- **Idarucizumab.** Es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como antídoto específico para el dabigatrán. Su mecanismo de acción es a través de una unión no competitiva con una altísima afinidad al dabigatrán tanto libre como unido a trombina. Tiene un efecto pleno en pocos minutos, su eliminación es principalmente por vía renal y no se asocia a efectos colaterales trombóticos³¹. El idarucizumab ha sido aprobado por la Agencia Española del Medicamento en 2016 para su uso en situaciones de urgencia. Deben administrarse 5 g de forma intravenosa en dos bolos de 2,5 g separados menos de 15 minutos (fig. 3). Se recomienda realizar una monitorización clínica y analítica tras esta dosis, porque podría no neutralizar dosis muy elevadas de dabigatrán (p. ej., en pacientes con sobredosis o ERC).
- **Andexanet alfa.** Es un antídoto específico de los inhibidores directos (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) e indirectos (HBPM y fondaparinux) del factor Xa (FXa). Actúa mediante el secuestro de los inhibidores del FXa dentro del espacio vascular. Presenta una vida muy corta (1 hora) y los estudios demuestran un efecto eficaz y seguro en la reversión de la acción anticoagulante, sin aumento del número de episodios trombóticos³². Se administra con un bolo durante 15-30 minutos, seguidos de una perfusión de 2 horas. Su dosificación dependerá del tipo de anti-Xa usado y del tiempo desde la última toma.
- **Ciraparantag (PER977).** Es una pequeña molécula sintética hidrosoluble desarrollada como antídoto para la heparina no fraccionada, HBPM, el fondaparinux y los ACOD. Se une a los anticoagulantes en sitios específicos mediante enlaces de hidrógeno no covalentes que impiden su unión con las dianas endógenas³³. Este fármaco se encuentra todavía en fase de investigación, con

Tabla 3. Productos prohemostáticos no específicos disponibles en España^{22,29}

Nombre	Nombre comercial	Composición	Posología para AVK*	Posología para ACOD**
CCP	Beriplex® Octaplex®	Factores II, VII, IX, X, proteína C humana, proteína S	Según INR: 2-4: 25 UI/kg 4-6: 35 UI/kg > 6: 50 UI/kg	50 UI/kg (una única dosis)
	Prothromplex®	Factores II, VII, IX, X, proteína C humana		
CCPa Complejo coagulante antiinhibidor del FVIII	Feiba®	Factores II, IX, X inactivados y VII activado	No indicado	50-100 UI/kg en infusión lenta i.v. (máximo 2 UI/kg/min), sin exceder 200 UI/kg/día
Eptacog alfa	Novoseven®	Factor VII activado	No indicado	90 UI/kg. Puede repetirse dosis en intervalos de 2-3 h según evolución

CCP: concentrado del complejo protrombínico; CCPa: concentrado del complejo protrombínico activado. * Para establecer la posología adecuada, es preciso consultar la ficha técnica específica de cada producto y consultar con un especialista en hematología. ** El uso de prohemostáticos en reversión por hemorragias en pacientes tratados con ACOD no tiene una indicación aprobada en ficha técnica en España, y las posologías recomendadas se basan en información clínica.

resultados prometedores en voluntarios sanos³⁴, y se prevé su aprobación por parte de las autoridades sanitarias en los próximos años.

Los agentes reversores específicos deberán utilizarse solo en caso de hemorragia grave con deterioro vital, en el contexto de una unidad de cuidados intensivos y bajo supervisión de un equipo multidisciplinario (hematólogos, internistas, intensivistas, cardiólogos...) ^{15,22}.

Conclusiones

El uso de fármacos anticoagulantes se asocia inevitablemente a un aumento del riesgo de hemorragia. La identificación y la modificación de los factores predisponentes, así como la adecuación del tipo y la posología del fármaco anticoagulante según las comorbilidades de los sujetos, son las claves para minimizar este riesgo.

Bibliografía

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
2. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700-5.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
9. Lip GYH, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018;131:574.e13-.e27.
10. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2016;14:1711-4.
11. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-37.
12. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. 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.
13. Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
14. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35.
15. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-93.
16. Habert JS. Minimizing bleeding risk in patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention. *Int J Gen Med*. 2016;9:337-47.
17. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118:612-7.
18. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of internal medicine*. 1999;159:677-85.
19. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:358-64.

20. Wysokinski WE, McBane RD, 2nd. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation*. 2012;126:486-90.
21. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
22. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*. 2016;134:248-61.
23. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favoloro EJ, Gouin-Thibault I, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2018;118:437-50.
24. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2018;16:209-19.
25. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160s-98s.
26. Getta B, Muller N, Motum P, Hsu D, Zebeljan D, Rosenfeld D. Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *Br J Haematol*. 2015;169:603-4.
27. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2011;106:429-38.
28. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002;8:83-90.
29. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med*. 2016;129:S33-s40.
30. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmuller A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res*. 2014;133:671-81.
31. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.

PROTOCOLOS. FIBRILACIÓN AURICULAR

32. Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375:1131-41.
33. Ansell JE. Universal, class-specific and drug-specific reversal agents for the new oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:248-52.
34. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014;371:2141-2.

CAPÍTULO VIII

Cómo seleccionar el tratamiento anticoagulante más idóneo para cada paciente

Alicia Conde Martel* y David Chivite Guillén**

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

**Servicio de Medicina Interna, Programa de Geriatría, Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Hospital Universitari de Bellvitge IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

El paciente mayor con fibrilación auricular

La edad avanzada se asocia por sí misma a un aumento del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular (FA): tener 75 años o más ya supone contabilizar dos puntos en la escala de riesgo tromboembólico CHA₂DS₂-VASc, que constituye *de facto* una indicación de tratamiento anticoagulante oral (TAO). Además, el riesgo anual de ictus en pacientes de esta edad es superior al 4%, al coexistir varias comorbilidades que incrementan el riesgo tromboembólico. La edad, por otro lado, actúa también como predictor independiente del aumento del riesgo de hemorragia, por lo que la edad avanzada es un ítem presente en numerosas escalas que evalúan el riesgo hemorrágico, como HAS-BLED o HEMORR₂HAGES, entre otras. Sin embargo, a pesar de este mayor riesgo de hemorragia, el riesgo de tromboembolia en estos pacientes es muy a menudo superior, lo que confiere un beneficio clínico neto a la implementación del TAO.

El TAO es mucho más efectivo que el antiagregante en la prevención de ictus en pacientes con FA en general y en los pacientes de edad avanzada en particular, como mostró el estudio BAFTA, que constató el doble de episodios en pacientes tratados con ácido

acetilsalicílico frente a warfarina, sin diferir el riesgo de hemorragia extracraneal en pacientes con FA y edad igual o mayor de 75 años¹. Además, existen datos concluyentes para certificar que la antiagregación no es suficiente para prevenir la tromboembolia en estos pacientes mayores, mientras que se asocia a un riesgo de sangrado muy similar al observado con el uso del TAO.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han mostrado una eficacia al menos similar a la warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica, con un mejor perfil de seguridad debido sobre todo al menor riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con FA no valvular. Aunque no se han realizado ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de los ACOD dirigidos específicamente a los pacientes mayores, la representación de esta población en los estudios fundamentales no es despreciable, ya que se han incluido entre un 31 y un 44% de pacientes con edad igual o mayor de 75 años y la mediana de edad oscila entre los 70 y 73 años²⁻⁵. Los subanálisis de estos estudios centrados exclusivamente en los resultados obtenidos en pacientes mayores de 75 años constataron que, en general, se mantiene el perfil de eficacia respecto a los pacientes de menor edad. Además, presentan mejor perfil de seguridad respecto al TAO convencional, con menor riesgo de hemorragia intracraneal, aunque existen algunas diferencias entre ellos en cuanto al riesgo de hemorragia extracraneal⁶⁻⁹.

En los mayores de 75 años que participaron en el estudio RE-LY², la dosis de 150 mg de dabigatrán fue más eficaz para prevenir ictus y/o embolias sistémicas en comparación con la warfarina, mientras que la dosis de 110 mg mostró no inferioridad. Sin embargo, se observó interacción entre el riesgo de hemorragia y la edad avanzada. En los mayores de 75 años, el dabigatrán 110 mg, comparado con la warfarina, se asoció a tasas similares de hemorragia mayor, con una tendencia a un mayor riesgo con la dosis de 150 mg. La interacción con la edad fue evidente para el sangrado extracraneal, y se observó con ambas dosis mayor frecuencia de hemorragias gastrointestinales. Sin embargo, la hemorragia intracraneal se redujo de forma significativa, independientemente de la edad⁶.

El rivaroxabán, en un subanálisis del estudio ROCKET-AF³ en mayores de 75 años, mostró, al igual que en los pacientes de menor edad, no inferioridad respecto a la warfarina en la prevención de ictus y embolias sistémicas, y un riesgo de hemorragia mayor equiparable a la warfarina, con resultados similares a los de los pacientes de menor edad⁷. Los pacientes tratados con rivaroxabán presentaron hemorragias gastrointestinales con mayor frecuencia, aunque se asociaron a baja mortalidad, que fue similar en ambos grupos de tratamiento¹⁰.

Un subanálisis del estudio ARISTOTLE⁴ mostró que el apixabán comparado con la warfarina se asociaba a un riesgo significativamente menor de ictus/embolias sistémicas y mortalidad con independencia de la edad. También se asoció a menor riesgo de hemorragia mayor y hemorragia intracerebral (HIC) en comparación con la warfarina. Estos resultados fueron consistentes, independientemente de la edad, y el beneficio neto fue superior en pacientes de mayor edad, incluso en los de edad igual o mayor de 80 años⁸.

En cuanto al edoxabán, se dispone de datos de un análisis preespecificado del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, que evaluó los resultados obtenidos comparado con la warfarina según los distintos grupos de edad⁹. El uso de edoxabán demostró no inferioridad respecto a warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica y se asoció con menores tasas de hemorragia mayor e HIC en los pacientes mayores de 75 años. La eficacia y seguridad del edoxabán fue consistente, independientemente de la edad de los pacientes. Incluso se constató una eficacia similar y más seguridad en mayores de 80 y 85 años⁹.

Un reciente estudio en vida real ha mostrado mayor beneficio clínico neto con el uso de ACOD comparado con warfarina en pacientes de edad avanzada. Dicho beneficio se relaciona con menores tasas de hemorragia, incluso en pacientes con edad igual o mayor a 85 años¹¹.

Un metanálisis de 11 estudios comparó la eficacia y la seguridad de los ACOD con la eficacia y la seguridad de la warfarina en prevención del ictus en FA y prevención secundaria de tromboembolia venosa en pacientes con edad igual o mayor de 75 años¹². Dicho estudio mostró que los ACOD mantienen una eficacia similar en los

pacientes mayores, pero que existen diferencias en el riesgo de hemorragia¹². Se asoció el dabigatrán con un mayor riesgo de hemorragia digestiva y para el resto de ACOD se mantuvo el mismo perfil de seguridad que presentaron en los pacientes de menor edad. En una revisión sistemática, que incluyó 10 ensayos clínicos y 16 estudios observacionales, se observó superioridad de los ACOD comparados con la warfarina, tanto en la prevención de ictus y embolismo sistémico como en la reducción de hemorragia mayor en pacientes con edad superior a 65 años con FA¹³.

Otra reciente revisión sistemática, que incluyó los resultados de los 4 estudios principales de los ACOD, evaluando su eficacia y seguridad comparados con la warfarina en pacientes mayores respecto a los de menor edad, constató que los ACOD reducían de forma significativa el riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con edad mayor o igual a 75 años, sin aumentar el riesgo de sangrado¹⁴. En este estudio se asumió un efecto clase de estos fármacos para considerar su eficacia, pero no ocurrió lo mismo en cuanto a seguridad, por la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos principales.

Se puede concluir que los ACOD muestran en pacientes mayores una eficacia superior^{13,14}, o al menos similar¹², a la warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico, y algunos de ellos¹⁴ (apixabán⁸ y edoxabán⁹), ventajas en cuanto a complicaciones hemorrágicas en estos pacientes de edad avanzada. Algunos autores, considerando el beneficio clínico neto, recomiendan como primera elección de uso en esta población el apixabán y el edoxabán¹⁵.

El paciente mayor con fibrilación auricular y demencia

Los trastornos cognitivos son síndromes clínicos de alta prevalencia en la población anciana, que es precisamente aquella con una proporción más elevada de pacientes con FA. La coexistencia de deterioro cognitivo (en sus diferentes estadios evolutivos) o de la demencia propiamente dicha (en sus distintas variantes) con la FA es, por tanto, relativamente frecuente, pero lamentablemente existen muy pocos datos que permitan guiar la elección de TAO en estos pacientes, cada

vez más frecuentes en las consultas médicas y en las salas de hospitalización. A la ya clásica ausencia de ensayos clínicos con antivitaminas K (AVK) se suma la exclusión implícita en los ensayos clínicos de los ACOD de pacientes con demencia: no aparece de manera explícita en los criterios de exclusión, pero no hay mención alguna de su presencia en el texto o en las tablas de ninguno de los estudios.

A diferencia de lo que ocurre con otras comorbilidades, la demencia no se presenta solo como enfermedad asociada a la FA, sino que también puede aparecer *a posteriori*, ya que la propia FA es un factor de riesgo para su desarrollo. El análisis de amplias cohortes prospectivas de pacientes con FA libres de demencia en el momento del diagnóstico parece indicar que el uso correcto del TAO (continuado y con un tiempo medio en rango terapéutico [TRT] adecuado en el caso de los AVK) permite reducir de forma significativa el riesgo de desarrollo posterior de trastornos cognitivos; este factor de protección podría ser algo más elevado con el uso de ACOD, según ciertos registros. Algunos ensayos clínicos están analizando esta hipótesis¹⁶.

Si el diagnóstico de demencia está presente en el momento de decidir el TAO en FA, en las guías de práctica clínica no hay ninguna indicación específica para el uso de AVK o algún ACOD en concreto, por lo que la decisión debe individualizarse de acuerdo con las consideraciones generales que permiten elegir entre el uso de AVK o ACOD; no resulta extraño que en este último caso se prescriban a dosis inapropiadamente bajas sin motivo justificado. Resulta más complicado decidir si, debido al estadio evolutivo de la demencia o el riesgo de hemorragia grave (sobre todo, de HIC), se puede plantear la retirada o la denegación del uso del TAO en algunos de estos pacientes. La angiopatía amiloide es un hallazgo muy frecuente en mayores con demencia, cuya presencia puede generar microhemorragias cerebrales lobulares. Estas microhemorragias constituyen un factor de riesgo de desarrollo de hemorragia intraparenquimatosa cerebral (sobre todo, si hay antecedente de ictus previo o uso concomitante de antiagregantes). Por ello, se ha defendido la conveniencia de disponer de una resonancia magnética

craneal para detectar la carga de angiopatía amiloide o microhemorragias en aquellos pacientes mayores con demencia y alto riesgo hemorrágico. Si existiera afección parenquimatosa significativa, debería replantearse el uso del TAO o al menos optar por los ACOD, que podrían ofrecer un perfil de seguridad algo más favorable¹⁷.

El paciente mayor con otros elementos del ámbito geriátrico: fragilidad, caídas, polifarmacia

Las guías de práctica clínica ofrecen solo recomendaciones genéricas en estos escenarios, por lo que la decisión final de uso y tipo de TAO en este grupo de pacientes con FA debe tomarse también de forma individualizada. A modo de resumen, algunas posibles recomendaciones son¹⁸:

- **Pacientes con caídas.** En general, la indicación de un TAO debe mantenerse si el único factor presente es la percepción de riesgo. Sin embargo, cabe replantear la indicación de TAO en aquellos pacientes con antecedentes de caídas de repetición que presenten un bajo riesgo embólico ($CHADS_2 < 2$, o incluso < 3) o aquellos que, pese a presentar riesgo más elevado, hayan sufrido una hemorragia intracraneal como consecuencia de una caída. Es probable que el uso de ACOD reduzca algo el riesgo hemorrágico en el contexto de un paciente con caídas frecuentes, por lo que se podría considerar su uso prioritario frente al de AVK. Dos subanálisis han analizado, a partir de los datos de los ensayos clínicos ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI, el posible beneficio respecto a la terapia estándar con warfarina del tratamiento con apixabán en pacientes con antecedente de caída¹⁹, y con edoxabán en pacientes con riesgo (basado en antecedentes y datos clínicos) de caída²⁰, respectivamente. En el caso del apixabán se constató eficacia y seguridad similares, y en el caso del edoxabán, reducción absoluta de la incidencia de hemorragia grave y menor mortalidad global.
- **Pacientes frágiles.** La presencia del fenotipo de fragilidad en sentido estricto, diagnosticado mediante el uso de instrumentos validados, no debe constituir un impedimento para la prescripción

del TAO en pacientes mayores. La indicación es más dudosa en pacientes con elevada comorbilidad y en situación terminal o con alta discapacidad (identificados a menudo de forma errónea como «frágiles»), en quienes se puede plantear la retirada consensuada del TAO, sobre todo si su uso en este contexto está generando complicaciones hemorrágicas significativas.

- **Pacientes polimedicados.** La polifarmacia es un factor de riesgo de mal control del tratamiento con AVK y de mala adherencia al TAO con AVK o ACOD, que puede generar complicaciones tanto embólicas como hemorrágicas. En los pacientes polimedicados, resulta esencial revisar concienzudamente las indicaciones y la dosificación del tratamiento concomitante para reducir estos riesgos. Es probable que el uso de ACOD (sobre todo, los de toma diaria única, que mejoran el grado de cumplimiento terapéutico al reducir el riesgo de tomas olvidadas y facilitan la administración por parte de los cuidadores²¹) contribuya a reducir estos riesgos asociados a la polifarmacia.

Anticoagulación en el paciente con enfermedad renal

La FA y la enfermedad renal crónica (ERC) comparten factores de riesgo comunes y con frecuencia coexisten. De hecho, aproximadamente un tercio de los pacientes con FA presentan ERC de grado 3 o superior. Se constata una relación bidireccional entre la FA y la ERC, de forma que la ERC aumenta la incidencia de FA y, a su vez, la FA incrementa el riesgo de desarrollo y progresión de la ERC^{22,23}.

La presencia de ERC en pacientes con FA aumenta el riesgo tanto de trombosis como de hemorragia^{22,23}. Por este motivo, la insuficiencia renal está incluida en distintas escalas que valoran el riesgo de hemorragia, como HAS-BLED y HEMORR₂HAGES. El uso de la warfarina en pacientes con enfermedad renal aumenta de forma notable el riesgo de hemorragia, aunque se metaboliza sobre todo en el hígado. Sin embargo, todos los ACOD se eliminan parcialmente por vía renal: el dabigatrán (80%), el edoxabán (50%), el rivaroxabán (33%) y el apixabán (27%). En los estudios fundamentales de los ACOD se incluyeron alrededor de un 20% (17-21%) de pacientes con ERC

Tabla 1. Ajuste de dosis de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán

	Dabigatrán	Rivaroxabán
Dosis habitual	150 mg/12 h	20 mg/24 h
Peso ≤ 60 kg	150 mg/12 h	20 mg/24 h
Edad ≥ 80 años	110 mg/12 h Considerar 110 mg/12 h si hay riesgo de hemorragia	20 mg/24 h
CICr 30-49 ml/min/m ²	150 mg/12 h Considerar 110 mg/12 h si hay riesgo de hemorragia	15 mg/24 h
CICr 15-29 ml/min/m ²	No indicado*	15 mg/24 h
Fármacos concomitantes	110 mg/12 h si tratamiento con verapamilo Contraindicado con dronedarona, itraconazol, ciclospantina y azoles	Evitar azoles

*La FDA autoriza una dosis de 75 mg/12 h para los pacientes con CICr entre 15-29 ml/min. Azoles: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol; CICr: aclaramiento de creatinina.

moderada, pero se excluyó a los pacientes con ERC grave, con aclaramiento de creatinina (CICr) < 30 ml/min/1,73 m² para el dabigatrán, el rivaroxabán y el edoxabán, y con CICr < 25 para el apixabán³. Los subanálisis realizados en pacientes con ERC moderada muestran que se mantiene el perfil de eficacia y seguridad en pacientes con deterioro moderado de la función renal. Varios metanálisis que han

Apixabán	Edoxabán
5 mg/12 h	60 mg/24 h
5 mg/12 h 2,5 mg/12 h si coexiste otro factor: creatinina \geq 1,5 mg/dl o edad \geq 80 años	30 mg/24 h
5 mg/12 h 2,5 mg/12 h si coexiste otro factor: creatinina \geq 1,5 mg/dl o peso \leq 60 kg	60 mg/24 h
5 mg/12 h 2,5 mg/12 h si coexiste, además de creatinina \geq 1,5 mg/dl, peso \leq 60 kg o edad \geq 80 años	30 mg/24 h
5 mg/12 h 2,5 mg/12 h si coexiste otro factor: peso \leq 60 kg o edad \geq 80 años	30 mg/24 h
Evitar azoles	30 mg/24 h si tratamiento con dronedarona, ciclosporina, eritromicina o ketoconazol

evaluado la eficacia y la seguridad de los ACOD en pacientes con ERC moderada certifican que el grupo de estos fármacos ha mostrado una eficacia al menos similar a la de la warfarina y un mejor perfil de seguridad, con menos riesgo de hemorragia^{24,25}. En análisis indirectos se ha constatado mejor perfil de seguridad en los pacientes con ERC moderada para el apixabán y el edoxabán²⁵.

Siempre hay que evaluar la función renal al inicio del tratamiento con los ACOD y también periódicamente, con mayor frecuencia cuanto peor sea la función renal. El dabigatrán está contraindicado en pacientes con $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y tanto el rivaroxabán como el apixabán y el edoxabán no se recomiendan en pacientes con $\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Sin embargo, los ACOD se pueden utilizar en pacientes con disfunción renal moderada, pero requieren ajuste de dosis cuando el filtrado glomerular estimado (eFG) disminuye por debajo de $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el caso del rivaroxabán y del edoxabán. Para el apixabán, se debe reducir cuando, además de estar elevada la creatinina por encima de $1,5 \text{ mg/dl}$, coexiste otro factor que puede ser el peso $\leq 60 \text{ kg}$ o la edad ≥ 80 años²² (tabla 1). En pacientes con ERC avanzada estadio 4 (eFG $15\text{-}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) no está indicado el dabigatrán, pero sí el resto de ACOD con actividad anti-Xa según la ficha técnica, aunque conviene recordar que no se han evaluado en ensayos clínicos. En estadio 5 de ERC (eFG $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) está contraindicado el uso de ACOD, aunque en Estados Unidos está aprobado el uso del apixabán. En nuestro ámbito, la única alternativa es el uso de AVK, aunque cabe recordar que para estos fármacos tampoco existen datos firmes de eficacia y seguridad derivados de ensayos clínicos²³.

En cuanto a la selección de un ACOD en pacientes con FA y ERC moderada, distintos autores recomiendan elegir preferiblemente los que presentan actividad anti-Xa por su menor eliminación renal y, sobre todo, debido a su perfil de seguridad, el apixabán y el edoxabán²⁵.

Bibliografía

1. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, 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.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.

3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
6. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72.
7. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, 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.
8. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864-72.
9. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5).
10. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2271-81.
11. Patti G, Pecena L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12
12. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132:194-204.
13. Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing.* 2018;47:9-17.
14. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;81:209-14.

15. Shields AM, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2015;278:1-18.
16. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Europace*. 2018;20:1399-421.
17. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR, Jr. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1173-82.
18. Suarez Fernandez C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Diez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
19. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, Alexander JH, Atar D, Hylek EM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018;131:269-75.e2.
20. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1169-78.
21. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32:747-53.
22. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1452-64.
23. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:337-51.
24. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:Cd011373.
25. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:418-29.

Con la colaboración de



LIXI0819PSEM