

# TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Segunda edición

*Jorge González Zuelgaray FACC, FHRS*

*Jefe de los Servicios de Electrofisiología y Arritmias,  
Sanatorios de la Trinidad San Isidro y Ramos  
Mejía. Director de la Carrera de Especialistas en  
Arritmias y Electrofisiología Clínica, Universidad  
de Buenos Aires. Presidente de la Fundación  
Arrhythmia Alliance Argentina.*



[www.intermedica.com.ar](http://www.intermedica.com.ar)

XXI – 2017

Buenos Aires – República Argentina

Edición en español legalmente autorizada por los editores y protegida en todos los países. Todos los derechos reservados. Esta publicación no se podrá reproducir, almacenar en sistemas de recuperación, transmitir en forma alguna, por medio mecánico, electrónico, fotocopador, grabador, CD Rom u otro, ni en su totalidad ni en parte, sin autorización escrita del editor. El infractor puede incurrir en responsabilidad penal y civil. Su infracción se halla penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Queda hecho el depósito que previene la ley 11.723  
ISBN N° 978-950-555-449-2

© 2017 – by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.  
Junín 917 – Piso 1° “A” – C1113AAC  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina  
Tels.: (54-11) 4961-7249 – 4961-9234 – 4962-3145  
FAX: (54-11) 4961-5572  
E-mail: [info@inter-medica.com.ar](mailto:info@inter-medica.com.ar)  
E-mail: [ventas@inter-medica.com.ar](mailto:ventas@inter-medica.com.ar)  
<http://www.inter-medica.com.ar>

González Zuelgaray, Jorge  
Tratamiento de la fibrilación auricular. - 2ª ed. - Buenos Aires: Inter-Médica, 2017.  
160 p.: il.; 23 x 16 cm.

ISBN 978-950-555-449-2

1. Fibrilación Atrial. 2. Cardiología. I. Título  
CDD 616.1

Impreso en Gráfica Taddeo  
Impreso en Argentina – Printed in Argentina

Este libro se terminó de imprimir en enero de 2017. Tirada: 5000 ejemplares.

# Colaboradores

## **Atilio M. Abud**

Jefe de la División Cardiología y del Servicio de Electrofisiología. Sanatorio San Jerónimo, Santa Fe.

## **Marcelo Abud**

Médico cardiólogo. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

## **Daniel Benhayon**

Sección de Electrofisiología Cardíaca. Memorial Health System, Hollywood (Florida). Director del Departamento de Fellowship de la Sociedad Latinoamericana de Electrofisiología (SOLAECE).

## **Patricia Casais**

Médica hematóloga. Centro de Hematología Pavlovsky. Instituto de Investigaciones Epidemiológicas de la Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

## **Guillermo Cassella**

Médico cardiólogo. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires.

## **Fernando de Valais**

Médico de los Servicios de Electrofisiología y Arritmias. Sanatorios de la Trinidad San Isidro y Ramos Mejía.

## **Rolando González Aldunate FACC, FHRS**

Profesor Titular de Medicina y Jefe de Electrofisiología. Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

## **Roberto Guerri Guttenberg**

Hospital Universitario Austral, Buenos Aires.

## **Luis A. Hallon**

Jefe de la Unidad Coronaria y la Unidad de Arritmias. Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

## **José Milei**

Profesor Emérito de Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires. Investigador Superior del CONICET. Director del Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini”, Universidad de Buenos Aires.

## **Pablo A. Montoya**

Jefe de Electrofisiología. Sanatorio 9 de Julio, San Miguel del Tucumán.

## **Claudio A. Muratore**

Médico del Servicio de Electrofisiología y Arritmias. Sanatorio de la Trinidad San Isidro.

**Oscar A. Pellizzón**

Jefe del Centro de Arritmias, Hospital del Centenario. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

**América Pérez**

Médica cardióloga. Sanatorio “Dr. Julio Méndez”, Buenos Aires.

**Agustín Picolini**

Jefe de Electrofisiología. Clínica de Nefrología, Urología y Enfermedades Cardiovasculares, Santa Fe.

**José Luis Presta**

Jefe de la División Cardiología. Sanatorio de la Trinidad San Isidro.

**Walter Reyes Caorsi FACC, FHRS**

Jefe de los Servicios de Electrofisiología. Centro Cardiovascular Casa de Galicia y Hospital Británico, Montevideo. Editor Jefe de la Revista Uruguaya de Cardiología. Presidente de la Fundación Arrhythmia Alliance Uruguay.

**Eduardo A. Rousseau**

Secretario Honorario de la Fundación Arrhythmia Alliance Argentina.

**Jasbir Sra FACC, FAHA, FHRS**

Profesor Adjunto de Medicina, Universidad de Wisconsin. Director de Electrofisiología y Co-vicepresidente. Aurora Cardiovascular Services (Aurora St. Luke's / Aurora Sinai Medical Centers), Milwaukee.

**Ariel E. Szyszko**

Profesor Adjunto de Medicina, Universidad Católica de las Misiones (UCAM). Jefe de la División Cardiología y el Servicio de Electrofisiología. Hospital Escuela de Agudos “Dr. Ramón Madariaga”, Posadas.

**Albert L. Waldo FACC, FAHA, FHRS, FACP, FACC**

Profesor de Cardiología, Profesor de Medicina y Profesor de Ingeniería Biomédica. University Hospitals Cleveland Medical Center y Case Western Reserve University, Cleveland.

# Prefacio

Transcurrida casi una década desde la primera edición, hemos considerado necesario actualizarla. En mi experiencia, siempre había resultado más dificultosa una segunda edición, al tener que optar a cada momento entre lo que debe modificarse, suprimirse o agregarse a la luz de nuevas evidencias. Esto se ha visto confirmado nuevamente.

Con la excepción de los capítulos “Aspectos embriológicos” y “Aspectos anatómicos”, el resto del contenido fue reescrito casi en su totalidad frente a los avances incorporados en los últimos años.

Un cambio favorable en relación con los dilemas que plantea el tratamiento de la fibrilación auricular, si se compara con lo que vivíamos en 2009, es la claridad de conceptos gradualmente incorporados, a lo que han contribuido el enorme cúmulo de evidencias y las guías internacionales.

Agradezco a los coautores que me acompañaron en este esfuerzo, a Eduardo Modyeievsky y al personal de Editorial Inter-Médica, a Verónica Gardino, por su invaluable tarea en la preparación de los manuscritos, y a laboratorios Bayer por colaborar con la difusión de esta obra.

Un gran cariño a todos mis seres queridos. Un abrazo a mi hijo Nicolás, y un beso muy grande a Ana.

**Jorge González Zuelgaray**

# Contenido

## Capítulo 1

<b>Consideraciones generales .....</b>	<b>1</b>
<i>Rolando González Aldunate, Jorge González Zuelgaray, Luis A. Hallon, América Pérez y Albert L. Waldo</i>	

## Capítulo 2

<b>Aspectos anatómicos .....</b>	<b>19</b>
<i>Jasbir Sra</i>	

## Capítulo 3

<b>Aspectos del desarrollo embriológico .....</b>	<b>29</b>
<i>Roberto Guerri-Guttenberg y José Milei</i>	

## Capítulo 4

<b>Tratamiento agudo .....</b>	<b>36</b>
<i>Ariel E. Szysko, Claudio A. Muratore, Guillermo Cassella y Jorge González Zuelgaray</i>	

## Capítulo 5

<b>Control de la frecuencia cardíaca y mantenimiento del ritmo sinusal .....</b>	<b>45</b>
<i>América Pérez, Oscar A. Pellizzón, José Luis Presta y Jorge González Zuelgaray</i>	

## Capítulo 6

<b>Tratamiento farmacológico no tradicional .....</b>	<b>56</b>
<i>Walter Reyes Caorsi</i>	

## Capítulo 7

<b>Prevención de accidentes embólicos .....</b>	<b>69</b>
<i>Patricia Casais, Daniel Benhayon y Jorge González Zuelgaray</i>	

## Capítulo 8

<b>Fibrilación auricular en situaciones especiales .....</b>	<b>98</b>
<i>Atilio M. Abud, Marcelo Abud, Agustín Picolini, Ariel E. Szysko, Pablo A. Montoya y Jorge González Zuelgaray</i>	

## Capítulo 9

<b>Ablación por catéter .....</b>	<b>127</b>
<i>Fernando de Valais y Jorge González Zuelgaray</i>	

## Capítulo 10

<b>Un llamado a la acción .....</b>	<b>144</b>
<i>Eduardo A. Rousseau y Jorge González Zuelgaray</i>	

<b>Índice alfabético .....</b>	<b>153</b>
--------------------------------	------------

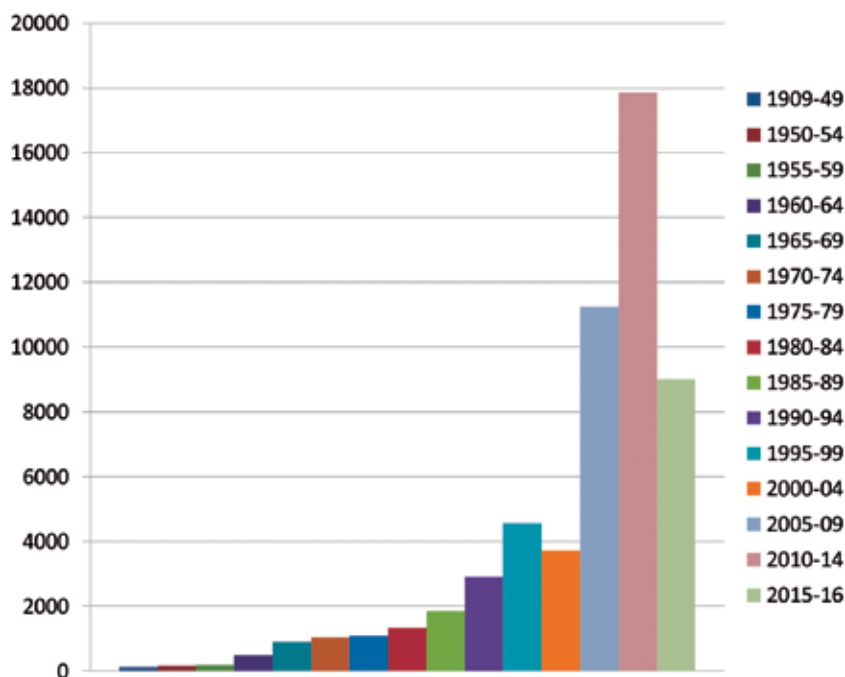
## Capítulo 1

# Consideraciones generales

*Rolando González Aldunate, Jorge González  
Zuelgaray, Luis A. Hallon, América Pérez  
y Albert L. Waldo*

El interés por el conocimiento de la fibrilación auricular (FA) se ha multiplicado exponencialmente. Así lo demuestra una búsqueda en Medline desde 1909 (año del primer artículo sobre el tema), ya que el 74% de las publicaciones con las palabras “atrial/auricular fibrillation” se han registrado en el nuevo milenio (fig. 1-1).

La FA se ha convertido en un problema prioritario de salud, si se considera que en ausencia de tratamiento aumenta 5 veces el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular



**Figura 1-1.** El gráfico permite apreciar el crecimiento de la cantidad de publicaciones sobre FA registradas en PubMed, en especial a partir del nuevo milenio.

(ACV) y este evento se asocia con doble mortalidad y un porcentaje de discapacidad 50% mayor que cuando se debe a otras condiciones.<sup>1,2</sup> Se estima que la FA es responsable del 20-30% de los ACV isquémicos y el riesgo anual de los pacientes con FA de sufrir dicho evento es del 1,3-15,2%, dependiendo de la severidad del puntaje CHA2DS2-VASc.<sup>3</sup>

Desde que se detectara su presencia en las antiguas civilizaciones de China, Egipto y Grecia<sup>4</sup> y fuera documentada electrocardiográficamente por Sir Thomas Lewis en 1909,<sup>5</sup> hasta el estudio de cohorte de Framingham con 50 años de observaciones sistematizadas<sup>6</sup> y el estudio escandinavo en el presente siglo,<sup>7</sup> se ha avanzado notablemente en el conocimiento de esta arritmia.

## Aspectos epidemiológicos

### Incidencia y prevalencia

En una revisión sistemática de 184 estudios poblacionales relacionados con la FA y publicados entre 1980 y 2010, Chugh y colaboradores estimaron que en 2010 había 33,5 millones de individuos con FA (20,9 millones de hombres y 12,6 millones de mujeres), con un incremento significativo en la prevalencia entre 1990 y 2010. A su vez, la mortalidad asociada con la FA era mayor en las mujeres y se duplicó en ese lapso.<sup>8</sup>

En un estudio de los hallazgos electrocardiográficos en mayores de 65 años en San Pablo (Brasil), la prevalencia de FA ajustada por la edad fue de 2,4%,<sup>9</sup> pero hay necesidad urgente de investigaciones que definan la prevalencia y la incidencia de la FA en Latinoamérica. Heeringa y colaboradores evaluaron de forma prospectiva a individuos mayores de 55 años y encontraron una prevalencia de FA de 5,5% claramente relacionada con la edad (0,7% en la población de 55-59 años versus 17,8% en mayores de 85 años). Además, estimaron una chance de padecer FA de 23,8% en varones y 22,2% en mujeres.<sup>10</sup>

### Pronóstico

El estudio de Framingham analizó la mortalidad en 296 hombres y 325 mujeres con FA durante un seguimiento de 40 años. El riesgo de muerte atribuible a la arritmia se incrementó 1,5 veces en varones y 1,9 veces en mujeres independientemente de la edad.<sup>11</sup> Por su parte, el estudio Rensfrew/Paisley incluyó de forma prospectiva a 7052 varones y 8354 mujeres (edades: 45-64 años) entre 1972 y 1976. Luego de 20 años, la presencia de FA fue un predictor independiente de eventos cardiovasculares, ACV e insuficiencia cardíaca y se asoció con un riesgo relativo de mortalidad de 2,2 en mujeres y 1,5 en los hombres.<sup>12</sup>

Un estudio sueco incluyó a 272.186 pacientes menores de 85 años, a los que se les había diagnosticado FA en el momento de su internación entre 1995 y 2008, y los comparó con 544.344 pacientes sin diagnóstico de la arritmia durante la internación. La FA se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad en los individuos de ambos sexos, pero especialmente en las mujeres y los pacientes de menor edad.<sup>13</sup> Sin embargo, como lo señalan Leong y colaboradores en una editorial acerca de este estudio retrospectivo,<sup>14</sup> “es importante determinar si la mortalidad observada en pacientes con FA se relaciona directamente con la arritmia o se trata sólo de una asociación”. Para ello, se basan en las líneas de evidencia propuestas por Austin Bradford Hill para definir causalidad:<sup>15</sup>

1. Fuerza de la asociación: moderada en este caso, ya que el riesgo relativo de muerte en pacientes con FA en diferentes estudios oscila entre 1,5 y 2,5, con excepciones en algunos subgrupos.
2. Consistencia de la asociación: fuerte.



3. Gradiente biológico: relación “dosis-respuesta”, que en el caso de esta patología consistiría en demostrar mayor mortalidad con la FA permanente que con la paroxística. Si bien esto se observó en el Women’s Health Study,<sup>16</sup> no fue confirmado por el Loire Valley AF Project.<sup>17</sup>
4. Plausibilidad biológica: moderada, ya que la FA podría causar mortalidad por el agravamiento de la insuficiencia cardíaca o, en un pequeño número de casos, por los eventos embólicos. Sin embargo, en los pacientes con FA, predominan las muertes por enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca –causa o consecuencia de la FA– y neoplasias, seguidas por el ACV.<sup>18</sup>
5. Evidencia experimental: demostración de mayor mortalidad en los pacientes con FA que en aquellos en quienes se opta por la estrategia de supresión de la arritmia. Esto no fue confirmado hasta el momento por los estudios AFFIRM<sup>19</sup> ni AF-CHF<sup>20</sup> y tampoco se cuenta con ensayos aleatorizados con poder estadístico para analizar el efecto de la ablación por catéter sobre la mortalidad.

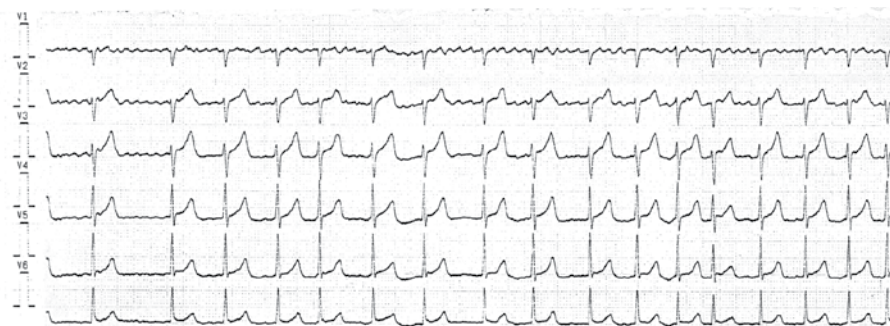
En relación con las complicaciones neurológicas, además de la conocida asociación entre la FA y el ACV isquémico o la conversión de un ACV isquémico en otro hemorrágico, se debe considerar la relación con la demencia y el deterioro cognitivo. En el estudio de Rotterdam, que contó con 6584 participantes de 55 a 106 años, se encontró una asociación estadísticamente significativa con la demencia (odds ratio 2,3) y el deterioro cognitivo (odds ratio 1,7), sin influencia de los antecedentes de ACV sobre estas asociaciones.<sup>21</sup> El deterioro hemodinámico que produce la FA –vinculado sobre todo con la alta respuesta ventricular y, eventualmente, la irregularidad de los intervalos RR– y la ocurrencia de infartos cerebrales silentes –en especial, en ausencia de una adecuada anticoagulación– podrían explicar estos hechos.

En este sentido, en un estudio de la Administración de Veteranos de Estados Unidos, se encontraron infartos cerebrales silentes en el 14,7% de 516 tomografías computarizadas correspondientes a pacientes con FA y examen neurológico normal.<sup>22</sup> En autopsias realizadas entre 1961 y 1987 a 966 residentes de Hisayama (Japón), se encontraron infartos cerebrales silentes en el 12,9% de esta población, con una frecuencia que aumentó con la edad y la presencia de hipertensión y FA.<sup>23</sup> Por otra parte, Knecht y colaboradores compararon los hallazgos de las imágenes de cerebro obtenidas con resonancia magnética y una amplia batería de pruebas para analizar el aprendizaje, la memoria, la atención y las habilidades visuoespaciales en 122 pacientes con FA sin antecedentes de ACV y 563 individuos sin FA. En los pacientes con FA, encontraron resultados significativamente peores y un menor volumen del hipocampo.<sup>24</sup> Resultados coincidentes publicaron Marzona y colaboradores,<sup>25</sup> mientras que en la misma línea, Georgiadis y colaboradores hallaron microembolias silentes.<sup>26</sup>

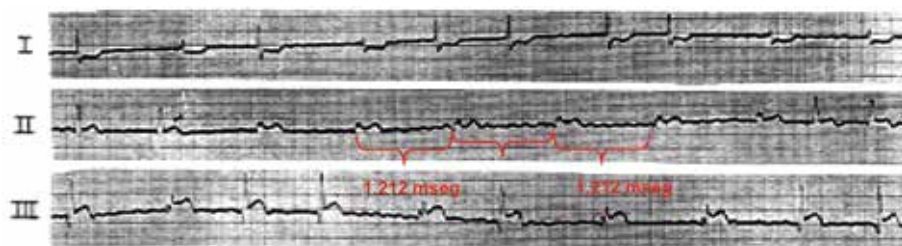
## Diagnóstico

La FA se caracteriza típicamente por la irregularidad de los intervalos RR y la ausencia de actividad eléctrica auricular definida en un registro electrocardiográfico (fig. 1-2). El diagnóstico se establece frente a un episodio con una duración mínima de 30 segundos.<sup>27</sup> Los intervalos RR pueden ser regulares en presencia de bloqueo AV completo (fig. 1-3).

Dado que la FA asintomática implica igual riesgo de ACV que la FA sintomática, es fundamental detectar los episodios para así prevenir esta temida complicación. Por este motivo, al ECG de 12 derivaciones se le han sumado el Holter (con una duración de 24-72 horas), los registradores de eventos con duración prolongada (2-4 semanas) e inclusive el Holter implantable.



**Figura 1-2.** Intervalos RR irregulares y ausencia de actividad auricular organizada, que es reemplazada por ondulaciones de baja amplitud (ondas “f”).



**Figura 1-3.** Las derivaciones I, II y III (que no son simultáneas) muestran FA y complejos QRS con dos configuraciones. En una de las morfologías, los intervalos RR son constantes (1.212 msec) debido a la presencia de bloqueo AV completo intermitente. Durante el bloqueo, el ritmo de escape se ensancha mínimamente, por lo que se presume que tiene un origen fascicular.

En una revisión sistemática de 30 ensayos clínicos con una población total de 122.571 individuos de 9 países, se determinó que la prevalencia de FA no diagnosticada previamente era del 1% y se incrementó al 1,4% en los mayores de 65 años evaluados mediante un ECG o la palpación del pulso arterial seguido por un registro electrocardiográfico. Dos de cada 3 pacientes tenían riesgo embólico elevado.<sup>28</sup>

En los pacientes con marcapasos, cardiodesfibriladores o registradores de eventos implantables, la monitorización del ritmo permite identificar episodios de elevada frecuencia auricular. Sin embargo, éstos no siempre constituyen una FA y no está suficientemente claro cuál es su impacto sobre el riesgo embólico y la consiguiente terapia anticoagulante.

Para analizar estos aspectos, en el estudio IMPACT, 2718 portadores de desfibriladores de doble cámara y desfibriladores-resincronizadores fueron distribuidos de forma aleatorizada a recibir anticoagulación sobre la base de la monitorización remota del ritmo o anticoagulación según los criterios clínicos convencionales.<sup>29</sup> El ensayo, cuyos puntos finales primarios fueron ACV, embolia sistémica y sangrado mayor, fue finalizado luego de 2 años de seguimiento al no encontrarse diferencias entre los grupos. Hubo taquiarritmias auriculares en 945 pacientes (34,8%), de los cuales 264 reunían criterios para iniciar anticoagulación. Aunque la estrategia de inicio temprano e interrupción de la anticoagulación basada en la monitorización remota continua para la detección de taquiarritmias auriculares en portadores de dispositivos implantables no previno las embolias ni el sangrado, merece destacarse que la mediana de

tiempo hasta iniciar la anticoagulación fue de 3 versus 54 días en los grupos de intervención y control, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

Por el momento, se acepta que en los pacientes con episodios de elevada frecuencia auricular detectados por dispositivos implantables se debe tratar de confirmar electrocardiográficamente la existencia de FA y evaluar el riesgo embólico según los criterios convencionales.<sup>30</sup>

## Clasificación

Se reconocen cinco tipos de FA. Cuando la FA no ha sido diagnosticada previamente, se considera que se trata de un *primer episodio*. La FA *paroxística* tiene una duración menor o igual a 7 días, incluso si los episodios son cardiovertidos con éxito. La FA *persistente* es aquella que dura más de 7 días, aun cuando es interrumpida mediante cardioversión eléctrica o farmacológica. La FA *persistente de larga duración* se caracteriza por la ininterrumpida documentación de la arritmia durante 1 año o más, en caso de que se opte por la estrategia de “control del ritmo”. Finalmente, cuando la FA es aceptada por el médico y el paciente se define como *permanente*. Cuando en un paciente la FA paroxística alterna con FA persistente, la arritmia se clasifica según la modalidad de presentación más común y ésta es la que debe guiar la estrategia terapéutica (para lo cual es conveniente contar con monitorización prolongada).<sup>27</sup>

El término FA *solitaria*, es decir, en ausencia de comorbilidades, debería ser evitado, según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016.<sup>27</sup>

## Manifestaciones clínicas

Unos pocos pacientes con FA son totalmente asintomáticos, aunque esto es más común en los individuos añosos y cuando la respuesta ventricular es más lenta y relativamente regular. Cuando se trata de una FA de varios días de evolución, el síntoma más frecuente es la astenia, mientras que en el momento de inicio de la arritmia lo más característico son las palpitaciones rápidas e irregulares. Otros síntomas incluyen disnea de esfuerzo, molestia precordial, mareos y ansiedad.

La European Heart Rhythm Association ha propuesto una escala para determinar la severidad de los síntomas causados por la FA: clase 1, asintomática; clase 2a, sintomatología leve (la actividad diaria no resulta afectada por la FA); clase 2b, sintomatología moderada (el paciente se encuentra perturbado por síntomas que de todos modos no afectan la actividad diaria); clase 3, sintomatología severa (la actividad diaria es afectada por los síntomas causados por la FA); y clase 4, la actividad diaria normal se encuentra interrumpida por la FA.<sup>27</sup>

## Factores predisponentes

Los factores de riesgo *aceptados* para la ocurrencia de FA incluyen: edad, sexo masculino, hipertensión arterial, enfermedad valvular, disfunción ventricular izquierda, obesidad y consumo de alcohol. Existen otras alteraciones que también predisponen a la FA como el aumento de la presión de pulso, la apnea del sueño obstructiva, el entrenamiento físico de alto nivel, la disfunción diastólica, la existencia de variantes genéticas, la miocardiopatía hipertrófica, las cardiopatías congénitas y diversas patologías pulmonares (neumonía, cáncer, embolia de pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Finalmente, hay factores de riesgo *potenciales* como enfermedad coronaria, nefropatías, inflamación sistémica, grasa pericárdica y tabaquismo.<sup>31</sup>

## Factores clínicos

En el 60-80% de los pacientes con FA, se diagnostica *hipertensión arterial*, lo cual se explica no sólo por la alta prevalencia de ambas patologías, sino por la relación causal que permite considerar a la hipertensión como un predictor independiente de FA.<sup>32</sup>

La *enfermedad coronaria* está presente en el 25-30% de los pacientes con FA.<sup>33</sup> Así, mediante angiotomografía computarizada multicorte de las arterias coronarias, Nucifora y colaboradores detectaron enfermedad obstructiva de un vaso en un 23% de los pacientes con FA frente a un 13% en ausencia de la arritmia.<sup>34</sup>

En el 30% de los pacientes con FA, hay disnea de esfuerzo (clase II-IV de la clasificación de la NYHA) como manifestación de *insuficiencia cardíaca* y, a la vez, en el 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, se registra FA.<sup>35</sup>

La *enfermedad valvular* —en especial, de la válvula mitral— fue la condición clínica mayormente asociada con FA en la era preantibiótica y, en la fisiopatogenia de la arritmia, parecieran coexistir la dilatación auricular izquierda y el *estado inflamatorio*.<sup>36,37</sup> En consonancia con esta línea de razonamiento, ya hace casi dos décadas fueron identificados focos inflamatorios en biopsias de tejido auricular de pacientes con FA aparentemente solitaria.<sup>38</sup>

El rol causal de la *diabetes mellitus* en la génesis de la arritmia fue analizado en un metaanálisis de 11 estudios con un total de 1.686.097 individuos de los cuales 108.703 tenían FA. El riesgo de padecer la arritmia debido a diabetes fue del 2,5%, si bien los mecanismos no fueron aclarados.<sup>39</sup> El vínculo entre ambas entidades ha conducido a la búsqueda de condiciones que podrían dar origen tanto a FA como a diabetes, aunque también se ha propuesto que la diabetes podría tener un rol causal en la génesis de la FA.

La *disfunción tiroidea*, y en especial el hipertiroidismo, se asocian con la FA, como lo demuestra el control de la arritmia una vez normalizada la función de la glándula.<sup>40</sup> Los individuos eutiroideos, aunque con niveles de  $T_4$  libre en el límite superior normal —y más aun, si son jóvenes—, poseen mayor riesgo de padecer FA.<sup>41</sup> No ocurre lo mismo con el hipotiroidismo. El estudio de cohorte de Framingham, luego de un seguimiento prospectivo de 10 años, no logró demostrar una asociación estadísticamente significativa entre la FA y el hipotiroidismo, por lo que cuando ambas patologías coexisten en general se debe a un efecto secundario de la amiodarona administrada para controlar el ritmo. Sin embargo, Zhang y colaboradores demostraron mayor inducibilidad de FA en pacientes con hipotiroidismo experimental, lo que no permite dar por terminada esta controversia.<sup>42</sup>

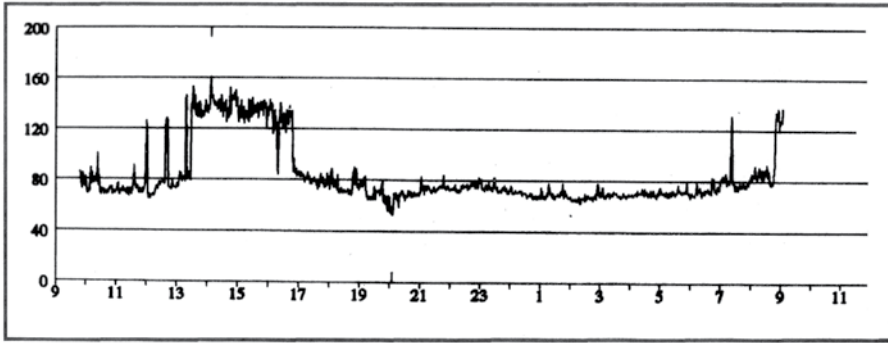
Las *variaciones en el tono autonómico* favorecen la ocurrencia de FA. Así, la FA vagal se observa típicamente durante el sueño o luego de las comidas (fig. 1-4) y la FA adrenérgica se asocia con situaciones de estrés o el ejercicio (fig. 1-5).<sup>43,44</sup>

Aunque hay evidencias en favor de una asociación entre la *apnea del sueño* obstructiva y la FA, la existencia de comorbilidades comunes a ambas patologías dificulta la posibilidad de establecer un rol causal.<sup>45</sup>

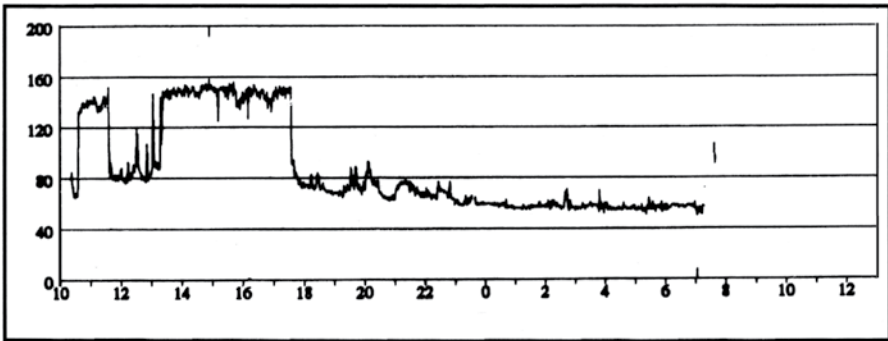
También la *esteatosis hepática no alcohólica* ha sido caracterizada como predictor independiente de FA.<sup>46</sup> La ingesta de alcohol aumenta el riesgo de FA en los varones, mientras que en las mujeres este riesgo sólo se incrementa con un consumo elevado, sin que haya una correlación con variaciones en los genes vinculados con el metabolismo del alcohol (ADH1B/ADH1C).<sup>47</sup>

## Factores hemodinámicos

La pérdida de la contracción auricular reduce el gasto cardíaco un 5-15%,<sup>48,49</sup> en particular en los pacientes con distensibilidad ventricular disminuida, en quienes la contracción auricular contribuye significativamente al llenado ventricular.<sup>50</sup>



**Figura 1-4.** Las abscisas muestran las horas durante un registro Holter y las ordenadas representan el registro de la frecuencia cardíaca. Se observa el incremento de la frecuencia y su característica irregularidad durante un episodio de FA vagal de aparición posprandial.



**Figura 1-5.** A diferencia de lo que se ve en la figura 1-4, el episodio de FA adrenérgica comenzó durante el ejercicio físico en horas de la mañana y persistió durante gran parte de la tarde.

La irregularidad del ritmo ventricular y la frecuencia ventricular elevada determinan una menor perfusión miocárdica y a largo plazo estos cambios producen una miocardiopatía auricular, ventricular o de ambas cavidades. La reducción de la frecuencia cardíaca es capaz de restablecer la función ventricular normal y prevenir la dilatación posterior y el daño auricular.<sup>51</sup>

## Factores estructurales

Algunos días después del inicio de la FA, comienza una lenta perturbación de la función auricular, cuyo principal mecanismo celular regulatorio es la depresión de la corriente de entrada de  $\text{Ca}^{++}$  a través de los canales de tipo L.<sup>52</sup> La recuperación de la refractariedad auricular normal también es un proceso lento, que tiene lugar durante los primeros días del restablecimiento del ritmo sinusal.<sup>53</sup>

La FA es acompañada de cambios fisiopatológicos que, a su vez, provocan inflamación y fibrosis y caracterizan al “remodelado estructural”. Este fenómeno, presente en los cardiopatas y muy bien caracterizado en los ventrículos (en especial, en el ventrículo izquierdo), ocurre también en las aurículas y determina una heterogeneidad en la conducción local, la cual facilita

el inicio y la perpetuación de la FA, al permitir que existan múltiples circuitos microrreentrantes.<sup>54,55</sup> Sin embargo, hay evidencias –incluso en pacientes con FA idiopática– en favor de una miocardiopatía fibrótica auricular de la cual la arritmia sería una manifestación clínica. De este modo, la FA no sería la causa sino la consecuencia de una enfermedad preexistente.<sup>56,57</sup>

## Alteraciones electrofisiológicas

### Corrientes iónicas

La actividad eléctrica de los miocardiocitos tiene su origen en corrientes despolarizantes, que determinan el flujo transmembrana del sodio (INa) y el calcio (ICa-L), este último con una cinética más lenta.

Algunos tipos de canales iónicos son el blanco ideal para la reversión farmacológica de la FA con riesgo potencialmente bajo de proarritmia ventricular, ya que se expresan de forma selectiva en los miocitos auriculares.<sup>58</sup> Así, las corrientes IKur (rectificadora ultrarrápida) e IK-ACh (importante cuando la FA se inicia durante el sueño o luego de las comidas o la ingesta de alcohol) contribuyen específicamente a la repolarización auricular.<sup>59-61</sup>

Se ha demostrado la inhibición con apamina (neurotóxico proveniente del veneno de abejas o tábanos) de los canales de K<sup>+</sup> de baja conductancia activados por calcio, con interrupción de la FA.<sup>62</sup>

Además, en los pacientes con FA sostenida, se producen algunos cambios en la densidad y la cinética de ciertas proteínas transmembrana, que modifican la excitabilidad celular. Hay una disminución de la duración del potencial de acción y, por consiguiente, del período refractario con pérdida de su capacidad de adaptación a las diferentes frecuencias. Esto resulta en un acortamiento de la longitud de onda, que predispone al desarrollo de FA.<sup>63</sup> También se han detectado hiperpolarización y menor velocidad de despolarización con empeoramiento de la conducción.<sup>64</sup>

### Mecanismos focales y microreentradas

Existen mecanismos focales con la potencialidad de dar origen o perpetuar una arritmia, que en el caso de la FA y en ausencia de cardiopatía estructural, han sido localizados en mayor medida cerca del origen de las venas pulmonares. En esta zona, los abruptos cambios observados en la orientación de las fibras de los miocitos, junto a la existencia de períodos refractarios de menor duración, determinan condiciones celulares para la actividad focal tanto por reentrada como por actividad gatillada.<sup>65</sup>

Una despolarización focal rápida puede iniciar *conducción fibrilatoria* como resultado de las interacciones entre el frente de onda y la heterogeneidad espacial de la refractariedad auricular.<sup>66,67</sup>

### Ondas múltiples

Según esta hipótesis propuesta por Moe y Abildskov, la perpetuación de la FA estaría dada por la propagación al azar de numerosas ondas.<sup>68</sup> Al parecer, no siguen un patrón ordenado, de manera que los frentes de onda de fibrilación presentan permanentes fusiones y colisiones entre sí en todos los sentidos, lo que da lugar a fracturas y generación de nuevos frentes.

Recientemente, se reprodujo de forma exacta el experimento de Moe y Abildskov, pero a diferencia del estudio original publicado hace más de 50 años, se realizó mapeo simultáneo unipolar de alta densidad con 512 electrodos epicárdicos auriculares durante una FA induci-



da con estimulación vagal en perros.<sup>69</sup> Los mapas de activación durante la FA sostenida mostraron que la arritmia se debía primariamente a la activación de múltiples focos (transitorios y persistentes) y la presencia de diferentes longitudes de ciclo en ambas aurículas. También se hallaron sitios de salida al azar (r o R inicial en los electrogramas auriculares unipolares). En conjunto, todos los sitios actuaron como iniciadores y cada uno produjo frentes de onda que colisionaron o se fusionaron con otros frentes en sitios variables. No se comprobó la existencia de múltiples circuitos reentrantes y sólo de manera excepcional se vio reentrada ordenada (movimiento circular con interacción entre cabeza y cola). Por lo tanto, en contraste con la hipótesis de Moe y Abildskov, múltiples focos iniciaron y mantuvieron la FA sin que hubiera reentradas significativas.

Para sustentar el rol crítico de la activación auricular focal en el mantenimiento de la FA, fueron estudiados 12 pacientes con FA persistente y persistente de larga duración (1 mes a 9 años) durante cirugías a cielo abierto y se replicó la metodología antes mencionada.<sup>70</sup> Se registraron los electrogramas en ambas aurículas durante 1-5 minutos con 510-512 electrodos epicárdicos simultáneamente con la derivación DII. Se mapeó la secuencia de activación durante 32 segundos consecutivos en cada paciente. Durante la FA, hubo múltiples focos (QS en los electrogramas auriculares unipolares) en ambas aurículas, en 11 de los 12 pacientes. Los focos (2-4 por paciente, con una duración de 5-32 segundos) fueron tanto sostenidos como intermitentes, se ubicaron predominantemente en la pared lateral de la aurícula izquierda y actuaron como iniciadores. Se encontraron sitios de avance de la activación organizados y al azar (ondas r o R en las derivaciones auriculares unipolares). Todos los frentes de onda provenían de focos y colisionaron o se fusionaron entre sí en sitios variables. La activación focal repetitiva (ondas QS) ocasionalmente generó activación de tipo “wannabe” repetitiva en 5 de los 12 pacientes, pero no se observó verdadera reentrada. La reentrada “wannabe” (en español, “intenta ser”), se define como un frente de onda que circula alrededor de una línea de bloqueo funcional, pero no logra completar un circuito de reentrada, ya que colisiona con un frente de onda proveniente de un foco o bien encuentra una línea de bloqueo.<sup>69</sup>

Otros mecanismos postulan que la FA podría deberse a uno o más rotores, es decir, una forma de reentrada, en la cual el centro del circuito es excitable (a diferencia de la reentrada funcional) y produce activación en espiral del resto de las aurículas,<sup>71</sup> múltiples focos de origen incierto y reentrada clásica. Lamentablemente, todos estos mecanismos propuestos son controvertidos, lo que se refleja en el hecho de que para la ablación de la FA el único conjunto de lesiones basado en un mecanismo específico es el aislamiento de las venas pulmonares (que se lleva a cabo para aislar los gatillos que ahí se originan e inician la FA en un sustrato auricular vulnerable). Todas las demás combinaciones de lesiones actualmente en uso son empíricas.

## Conducción AV

En los pacientes con FA y un sistema de conducción normal, el nódulo AV funciona como un cuello de botella que dificulta el pasaje de los estímulos auriculares hacia los ventrículos, con lo cual protege a estos últimos de la activación a elevada frecuencia. Aun cuando los impulsos eléctricos que llegan al nódulo no sean conducidos hacia los ventrículos, pueden alterar la refractariedad y enlentecer el pasaje o bloquear la conducción de los impulsos siguientes (conducción oculta). Así, los principales limitantes de la conducción AV son la refractariedad nodal intrínseca y la conducción oculta.

En presencia de vías accesorias AV, una cantidad peligrosamente elevada de impulsos auriculares puede ser conducida hacia los ventrículos por unidad de tiempo con el consiguiente riesgo de fibrilación ventricular.

Se ha demostrado que el polimorfismo de un solo nucleótido en el gen del receptor adrenérgico  $\beta_1$  (ADRB1) determina cambios en la respuesta ventricular, lo que abre una puerta a la terapia génica para el control de la frecuencia cardíaca en los individuos con FA.<sup>72</sup> Asimismo, en estos pacientes, se han identificado varios moduladores de la frecuencia ventricular, como SOX5, previamente asociado con la frecuencia cardíaca en reposo y el intervalo PR. Sin embargo, estos moduladores no han alcanzado todavía un grado de significación de todo el genoma.<sup>73</sup>

## Aspectos genéticos

Se han descrito algunos síndromes cardíacos hereditarios asociados con la FA. En particular, la FA de aparición a joven edad se vincula con antecedentes familiares de la arritmia.<sup>74</sup> Las canalopatías conocidas como síndrome de QT largo, síndrome de QT corto y síndrome de Brugada con frecuencia se relacionan con taquiarritmias supraventriculares, entre las cuales la más frecuente es la FA.<sup>75,76</sup> Asimismo, cursan con FA enfermedades hereditarias como la miocardiopatía hipertrófica, una forma familiar de preexcitación ventricular y la hipertrofia ventricular izquierda anormal, vinculada con mutaciones del gen PRKAG2.<sup>77</sup>

En fecha reciente, en una numerosa familia china con FA y miocardiopatía hipertrófica, se detectó un exón que identifica una mutación (R186Q) en el gen TNNI3.<sup>78</sup> Éste codifica la troponina I, un regulador clave de la contracción y la relajación del músculo cardíaco, y hasta ahora no estaba implicado en la FA. La rara variante de TNNI3 se asoció con FA con alto grado de significación ( $p = 0,03$ ). Por lo tanto, este estudio puede identificar una nueva vía biológica para la patogénesis de la FA y proporcionar evidencia en favor de la hipótesis de alta heredabilidad por una variante rara.

Otras formas familiares de FA están vinculadas con mutaciones en el gen que codifica el péptido natriurético auricular,<sup>79</sup> y en estudios poblacionales de asociación entre FA y ACV cardioembólicos, se ha visto la proximidad de varios loci a los genes PITX2 y ZFHX3.<sup>80,81</sup>

El riesgo estimado de heredabilidad de la FA puede variar ampliamente según la población y se cree que sería del 60-80%. Se espera que en el futuro la genética permita caracterizar el genotipo –tanto a nivel individual como poblacional–, lo que puede contribuir a identificar el riesgo de padecer la arritmia, determinar su morbilidad, planificar una profilaxis temprana, predecir la eficacia de los fármacos y guiar su dosificación.<sup>82</sup>

En la figura 1-6, se representa la etiopatogenia de la FA.

## Relación de la FA con otras taquiarritmias

### Aleteo auricular

Hay una relación directa entre el aleteo auricular y la FA, ya que una FA puede “organizarse” y dar paso a un aleteo o viceversa. Virtualmente, todos los episodios de aleteo auricular están precedidos por un período variable, pero en general breve o muy breve, de FA (figs. 1-7 a 1-9).<sup>83</sup> El aleteo se desarrolla cuando se forma una línea de bloqueo funcional en la aurícula derecha (entre las venas cavas) durante la FA.<sup>84</sup> Esto puede ser facilitado por drogas antiarrítmicas bloqueantes de los canales de sodio.<sup>85,86</sup>

Shimizu y colaboradores crearon pericarditis estéril en 40 perros y analizaron el comienzo de 99 episodios de aleteo auricular con una duración mínima de 5 minutos.<sup>87</sup> Observaron que en el 86% de los episodios, el aleteo seguía a un período breve ( $1,4 \pm 0,9$  segundos; rango: 0,4-42) de FA.

Debe destacarse que la ablación exitosa de un aleteo auricular no impidió la posterior ocurrencia de FA en un tercio de los pacientes de la experiencia de Hsieh y colaboradores<sup>88</sup>



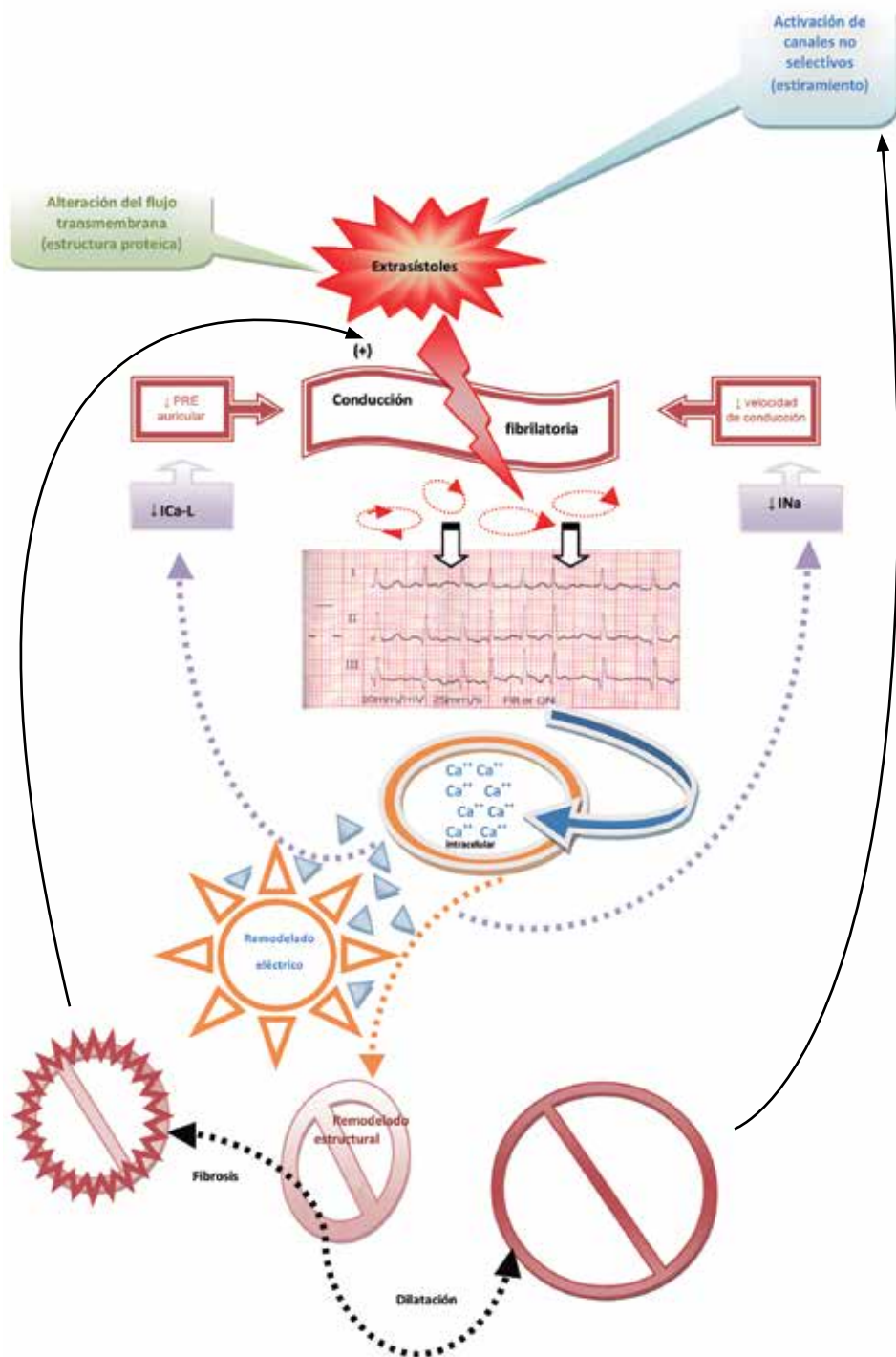
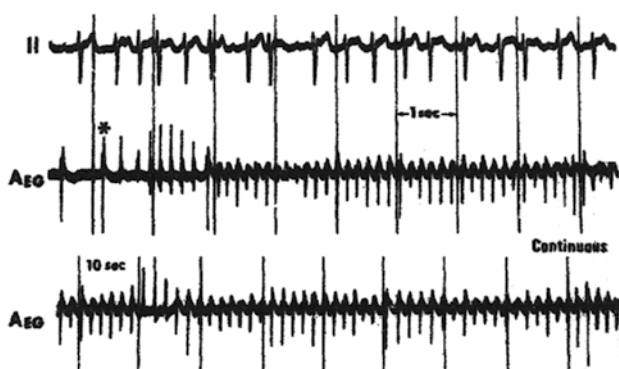
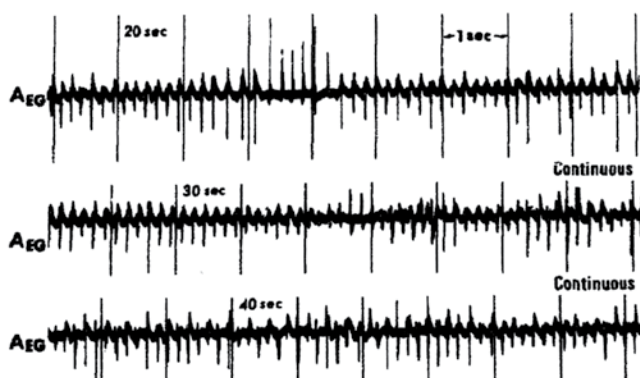


Figura 1-6. Etiopatogenia de la FA.



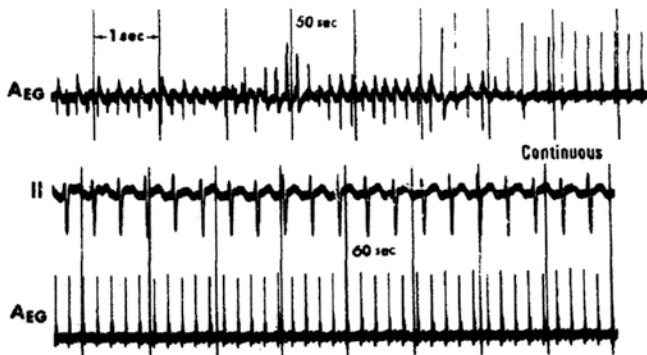
**Figura 1-7.** ECG (derivación II) y electrograma auricular bipolar simultáneo, registrados en un paciente a través del par de electrodos de marcapaseo temporario, ubicados en la pared lateral de la aurícula derecha, en el posoperatorio de una cirugía cardíaca. Luego de una extrasístole auricular que interrumpe el ritmo sinusal (asterisco), comienza una FA. El electrograma auricular del trazado inferior se continúa con el registro de la figura 1-8. Líneas de tiempo: 1 segundo; 10 seg = tiempo transcurrido desde la extrasístole auricular que interrumpió el ritmo sinusal. Reproducida con autorización de la referencia 83.



**Figura 1-8.** Los trazados, continuos con los de la figura 1-7, muestran sólo los electrogramas bipolares, en los que se ve una típica FA. Líneas de tiempo: 1 segundo; 20, 30 y 40 seg = tiempo transcurrido desde la extrasístole auricular que interrumpió el ritmo sinusal. Reproducida con autorización de la referencia 83.

y la mitad de la casuística de Chinitz y colaboradores.<sup>89</sup> En un estudio de Ellis y colaboradores llevado a cabo entre enero de 1997 y junio de 2001, 632 pacientes fueron sometidos a la ablación del istmo cavotricuspidé para el tratamiento de un aleteo típico.<sup>90</sup> Luego del seguimiento de 363 pacientes durante  $39 \pm 11$  meses, el 13% (48 de 363) permanecía en ritmo sinusal, el 5% (18 de 363) tuvo recurrencia del aleteo, el 66% (246 de 363) presentó su primer episodio de FA y el 14% (51 de 363) tuvo recurrencia del aleteo y comienzo de FA. Del total, el 82% (297 de 363) sufrió FA no diagnosticada previamente, lo que no debe constituir una sorpresa, si se comprende que casi todos los pacientes con aleteo típico tienen FA subyacente.

Schneider y colaboradores evaluaron el aislamiento de las venas pulmonares en pacientes con aleteo auricular sin FA, que recibieron de forma aleatorizada tres opciones terapéuticas: fármacos antiarrítmicos, ablación del istmo cavotricuspidé y aislamiento de las venas pulmonares. A partir



**Figura 1-9.** Al final del trazado superior (continuo con el trazado inferior de la figura 1-8), se aprecia que los electrogramas se vuelven completamente regulares y corresponden a un aleteo típico, que en las derivaciones simultáneas de superficie y endocavitaria (últimas dos líneas) muestra conducción AV 2 a 1. Líneas de tiempo: 1 segundo; 50 y 60 seg = tiempo transcurrido desde la extrasístole auricular que interrumpió el ritmo sinusal. Reproducida con autorización de la referencia 83.

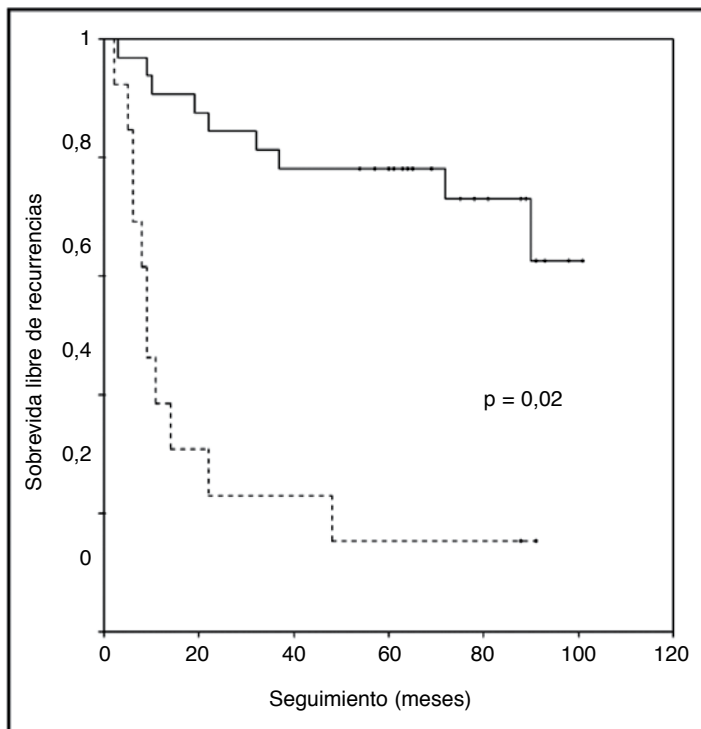
del conocimiento de la relación entre el aleteo y la FA, era de esperar que la eliminación exitosa de esta última previniera la recurrencia del aleteo. En efecto, durante el seguimiento de  $1,4 \pm 0,8$  años, hubo taquiarritmias auriculares en el 82,4% de los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos, el 61% de los pacientes sometidos a ablación del istmo cavotricuspidé y el 10% de los sometidos a aislamiento de las venas pulmonares (luego de 1,4 procedimientos/paciente en este grupo) ( $p < 0,001$ ), en tanto que las recurrencias del aleteo ocurrieron, respectivamente, en el 53, el 8,7 y el 15% (que se redujo al 5% al repetir el aislamiento).<sup>91</sup>

Otro ejemplo clínico lo brinda el estudio de Wazni y colaboradores, en el cual la ablación exitosa de la FA resultó en ausencia de aleteo en la mayoría de los pacientes evaluados (56 de 59), los cuales padecían tanto FA como aleteo istmo-dependiente.<sup>92</sup> Sobre la base de la interrelación entre ambas arritmias, es probable que una FA subclínica precediera al aleteo, en los 3 pacientes que no respondieron al tratamiento.

Biblo y colaboradores, al analizar retrospectivamente la base de datos de Medicare de pacientes internados mayores de 65 años, encontraron que el riesgo embólico fue mayor en los individuos con aleteo que en los controles (riesgo relativo de 1,41), mientras que en los pacientes con FA el riesgo relativo fue de 1,64. Es importante mencionar que los pacientes con aleteo en los que posteriormente se diagnosticó FA tuvieron riesgo aumentado, en comparación con aquellos que nunca tuvieron FA (riesgo relativo 1,56 versus 1,11).<sup>93</sup> Durante el período de observación de 8 años, hubo FA en la mitad de los pacientes y, en ese grupo, se concentraron los eventos embólicos. Sin embargo, debido a las limitaciones diagnósticas para identificar los episodios de FA y al hecho de que la mayoría de los pacientes con aleteo tienen FA subyacente, actualmente se recomienda aplicar en los pacientes con aleteo los criterios que se utilizan para indicar anticoagulación en aquellos con FA.<sup>27,94</sup>

## Arritmias regulares asociadas

En ciertos casos, la FA es precedida por otras taquicardias regulares (reentrada nodal, reentrada AV mediada por vías accesorias o taquicardia auricular focal). La eliminación de estos sustratos se asocia con la virtual desaparición de la FA (fig. 1-10),<sup>95</sup> por lo que esta forma de



**Figura 1-10.** Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida libre de FA en dos grupos de pacientes: la línea continua representa la evolución de los que fueron sometidos a la ablación exitosa de un sustrato de taquiarritmia regular y la línea de puntos representa la evolución de aquellos en quienes no se intentó o no se logró eliminar un sustrato. Adaptada con autorización de la referencia 95.

presentación se conoce como “taquicardia inducida por taquicardia” (T-I-T). Esto ocurre porque la elevada frecuencia de estas taquicardias (usualmente, 180-200 latidos/minuto; rango: 150-240 latidos/minuto) por períodos prolongados remodela las aurículas y acorta el período refractario auricular efectivo. Esto determina un acortamiento de la longitud de onda y hace que la aurícula se vuelva vulnerable, con lo que uno o más latidos ectópicos precipitan una FA.

En conclusión, más allá del mecanismo de esta relación entre la FA y otras arritmias regulares (que podría atribuirse a una facilitación con posterior remodelado),<sup>63</sup> desde el punto de vista clínico es importante rescatar la importancia de un cuidadoso interrogatorio, en búsqueda de palpitaciones regulares y rápidas, y la observación de *todos* los trazados que aporte el paciente.

### Referencias

1. Hughes M y 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.
2. Friberg L, Hammar N y Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:967.
3. Iglesias R, Pozzer D y Vita N. Fibrilación auricular. Respuestas a interrogantes actuales. Bs. As.: Edimed, 2015, pp. 135-7.
4. Fazekas T. The concise history of atrial fibrillation. *Orvostört Kozl* 2007; 53:37.
5. Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *BMJ* 1909; 2:1528.

6. Schnabel RB, Yin X, Gona P y col. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386:154.
7. Frost L, Grondal AK, Benjamin EJ y col. Registry based studies of atrial fibrillation from Sweden and Denmark, 2000-2014. *Scand Cardiovasc J* 2016; Aug 19:1-6 [E pub ahead of print].
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K y col. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129:837.
9. Kawabata-Yoshihara LA, Bensenor IM, Kawabata VS y col. Prevalence of electrocardiographic findings in elderly individuals: the Sao Paulo aging & health study. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93:602.
10. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A y col. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB y col. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946.
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ y col. A population-based study of the long term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113:359.
13. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL y col. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: A swedish nationwide long-term case control study. *Eur Heart J* 2013; 34:106.
14. Leong DP, Eikelboom JW, Healey JS y col. Atrial fibrillation is associated with increased mortality: causation or association? *Eur Heart J* 2013; 34:1027
15. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58:295-300.
16. Conen D, Chae CU, Glynn RJ y col. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011; 305:2080.
17. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB y col. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2013; 167:2682.
18. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR y col. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:9862.
19. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP y col. 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.
20. Roy D, Talajic M, Nattel S y col. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667.
21. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC y col. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28:316.
22. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM y col. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92:2178.
23. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y y col. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: the Hisayama Study. *Stroke* 1995; 26:380.
24. Knecht S, Oelschlager C, Duning T y col. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29:2125.
25. Marzona I, O'Donnell M, Teo K y col. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012; 184:E329.
26. Georgiadis D, Lindner A, Manz M y col. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke* 1997; 28:1203.
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D y col. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw 210 [Epub ahead of print].
28. Lowres N, Neubeck L, Redfern J y col. Screening to identify unknown atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013; 110:213.
29. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL y col. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anti-coagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015; 36:1660.
30. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC y col. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012; 14:8.
31. Andrade J, Khairy P, Dobrev D y col. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014; 114:1453.
32. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K y col. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012; 59:198.
33. Meyer ML, Jaensch A, Mons U y col. Atrial fibrillation and long-term prognosis of patients with stable coronary heart disease: Relevance of routine electrocardiogram. *Int J Cardiol* 2016; 203:1014.

34. Nucifora G, Schuijf JD, Tops LF. Prevalence of coronary artery disease assessed by multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 2:100.
35. McCulloch B. Heart failure and atrial fibrillation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2015; 27:427.
36. Wu H, Zhou Q, Xie J y col. Syndecan-4 shedding is involved in the oxidative stress and inflammatory responses in left atrial tissue with valvular atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8:6387.
37. Guo Y, Lip GY y Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2263.
38. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F y col. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:1180.
39. Huxley RR, Filion KB, Konety S y col. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108:56.
40. Wilson C. Thyroid function: thyroid dysfunction and risk of atrial fibrillation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9:63.
41. Chaker L, Heeringa J, Dehghan A y col. Normal thyroid function and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3718.
42. Zhang Y, Dedkov EI, Teplitsky D y col. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:952.
43. De Vos CB, Nieuwlaet R, Crijns HJ y col. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2008; 29:632.
44. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC y col. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014; 114:1500.
45. Digby G y Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation: 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8:265.
46. Markus MR, Meffert PJ, Baumeister SE y col. Association between hepatic steatosis and serum liver enzyme levels with atrial fibrillation in the general population: The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis* 2015; 245:123.
47. Tolstrup JS, Wiium-Andersen MK, Ørsted DD y col. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: observational and genetic estimates of association. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1514.
48. Yoshida K, Ulfarsson M, Oral H y col. Left atrial pressure and dominant frequency of atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2011; 8:181.
49. Smit MD, Moes ML, Maass AH y col. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1030.
50. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F y col. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev* 2016; 2:65.
51. Pan NHTH, Chang NC, Chen YJ y col. Aging dilates atrium and pulmonary veins: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Chest* 2008; 133:190.
52. Qi XY, Yeh YH, Xiao L y col. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. *Circ Res* 2008; 103:845.
53. Heijman J, Voigt N, Nattel S y col. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* 2014; 114:1483.
54. Corradi D, Callegari S, Maestri R y col. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:782.
55. Eckstein J y Schotten U. Rotors and breakthroughs as three-dimensional perpetuators of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2012; 94:8.
56. Kortkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013; 34:2731.
57. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS y col. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009; 6:454.
58. Wakili R, Voigt N, Kaab S y col. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011; 121:2955.
59. Bartos DC, Grandi E y Ripplinger CM. Ion channels in the heart. *Compr Physiol* 2015; 5:1423.
60. Grandi E, Pandit SV, Voigt N y col. Human atrial action potential and Ca<sup>2+</sup> model: sinus rhythm and chronic AF. *Circ Res* 2011; 109:1055.
61. Wang Z, Fermini B y Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K<sup>+</sup> current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res* 1993; 73:1061.
62. Skibbye L, Diness JG, Sørensen US y col. The duration of pacing-induced atrial fibrillation is reduced in vivo by inhibition of small conductance Ca(2+)-activated K(+) channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57:672.
63. Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ y col. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103:769.



64. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A y col. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009; 157:243.
65. Yamazaki M, Mironov S, Taravant C y col. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2012; 94:48.
66. Mandapati R, Skanes A, Chen J y col. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101:194.
67. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R y col. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:965.
68. Moe GK y Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58:59.
69. Lee S, Sahavedan J, Khrestian CM y col. High density mapping of atrial fibrillation during vagal nerve stimulation in the canine heart: restudying the Moe hypothesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24:328.
70. Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM y col. Simultaneous biatrial high-density (510–512 electrodes) epicardial mapping of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation in patients. New insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation* 2015; 132:2108.
71. Pandit SV y Jalife J. Rotors and the dynamics of atrial fibrillation. *Circ Res* 2013; 112:849.
72. Parvez B, Chopra N, Rowan S y col. A common  $\beta$ 1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate control therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:49.
73. Kolek MJ, Edwards TL, Muhammad R y col. A genome-wide association study to identify genomic modulators of rate control therapy in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114:593.
74. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD y col. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2010; 304:2263.
75. Johnson JN, Tester DJ, Perry J y col. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5:704.
76. Olesen MS, Holst AG, Svendsen JH y col. SCN1Bb R214Q found in 3 patients: 1 with Brugada syndrome and 2 with lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9:770.
77. Aggarwal V, Dobrolet N, Fishberger S y col. PRKAG2 mutation: An easily missed cardiac specific non-lysosomal glycogenosis. *Ann Pediatr Cardiol* 2015; 8:153.
78. Wang C, Wu M, Qian J y col. Identification of rare variants in TNNI3 with atrial fibrillation in a Chinese GeneID population. *Mol Genet Genomics* 2016; 291:79.
79. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV y col. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359:158.
80. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S y col. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41:876.
81. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A y col. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007; 448:353.
82. Lubitz SA, Ozcan C, Magnani JW y col. Genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:291.
83. Waldo AL y Cooper TB. Spontaneous onset of type I atrial flutter in patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:707.
84. Waldo AL y Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanism and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:779.
85. Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P y col. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:462.
86. Nabor A, Rodriguez LM, Timmermans C y col. Class 1C antiarrhythmic drug-induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long-term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart* 2001; 85:424.
87. Shimizu A, Nozaki A, Rudy Y y col. Onset of induced atrial flutter in the canine pericarditis model. *J Am Coll Cardio* 1991; 17:1223.
88. Hsieh MH, Tai CT, Chiang CE y col. Recurrent atrial flutter and atrial fibrillation after catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: A very long term follow-up of 333 patients. *J Intervent Card Electrophysiol* 2002; 7:225.
89. Chinitz JS, Gerstenfeld EP, Marchlinski FE y col. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2007; 4:1029.
90. Ellis K, Wazni O, Marrouche N y col. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:799.
91. Schneider R, Lauschke J, Tischer T y col. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation

of atrial flutter: initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm* 2015; 12:865.

92. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO y col. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:2479.
93. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ y col. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 87:346.
94. January CT, Wann LS, Alpert JS y col. 2014 AHA/ACC/HRS guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:e1-76.
95. González-Zuelgaray J y Pérez A. Regular supraventricular tachycardias associated with idiopathic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 98:1242.



# Aspectos anatómicos

*Jasbir Sra*

## Introducción

---

A partir de la demostración del importante papel que desempeñan los focos ectópicos localizados en el interior o en los alrededores de las venas pulmonares en el inicio de la fibrilación auricular (FA),<sup>1-3</sup> ha habido significativos avances en las técnicas de ablación de la arritmia tanto por catéter como mediante cirugía. Mucho de esto ha sido posible gracias al mayor conocimiento de los mecanismos de la FA, no obstante lo cual los procedimientos continúan siendo prolongados, tienen una tasa de éxitos subóptima y, además, se asocian con complicaciones derivadas del manejo de los catéteres en la compleja anatomía de la aurícula izquierda y las venas pulmonares. Sin dudas, una mejor comprensión de los aspectos anatómicos contribuirá al desarrollo de una estrategia más efectiva y a la evolución de esta técnica.

Dado que la fluoroscopia no permite distinguir entre las venas pulmonares, la aurícula izquierda y las estructuras circundantes, recientemente, la atención se ha centrado en el desarrollo de métodos para visualizar y recrear en detalle dichas estructuras. En este sentido, debido a su mayor resolución, la tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten una mejor visualización.

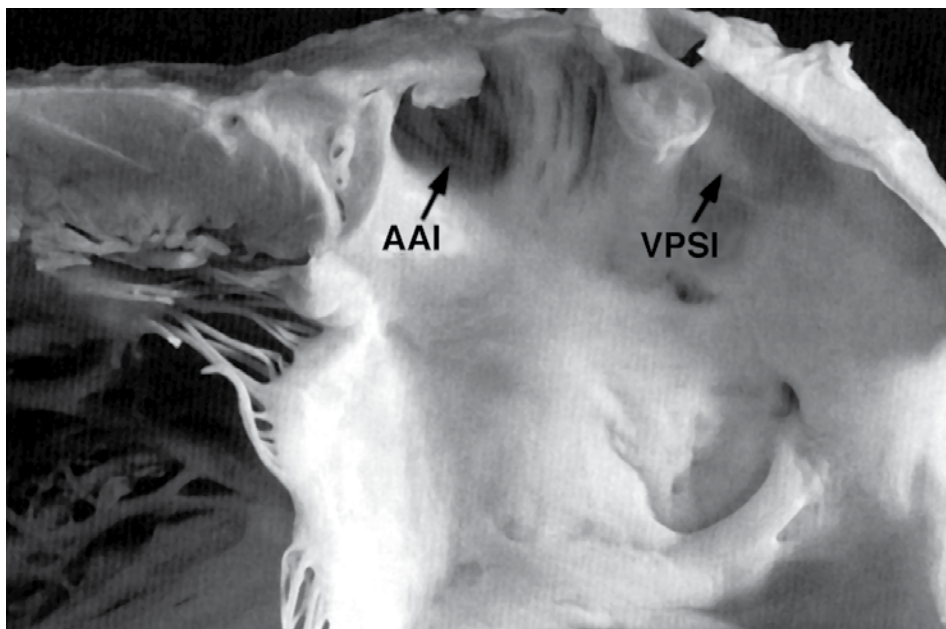
## Anatomía de las venas pulmonares y otras estructuras

---

Durante la ablación de la FA, además de las venas pulmonares, constituyen estructuras centrales la aurícula izquierda, el seno coronario y la vena cava superior (en cuya desembocadura se encuentra el nódulo sinusal, que debe preservarse en los procedimientos ablativos de la FA).<sup>1,4-19</sup>

Mediante estudios de autopsia e imágenes tridimensionales se han identificado numerosas variantes en la anatomía de las venas pulmonares. La presencia de una transición en embudo (“funnel-shaped”) entre la aurícula izquierda y las venas pulmonares aumenta la complejidad para definir claramente los ostia, especialmente de las venas izquierdas. Asimismo, los orificios de las venas pulmonares son usualmente oblongos, con el diámetro vertical mayor que el anteroposterior, y el orificio de la vena pulmonar inferior izquierda es más cercano al anulus mitral que el orificio de la vena pulmonar inferior derecha.

Otro rasgo con relevancia clínica es la delgada cresta que separa la vena pulmonar superior izquierda del apéndice auricular izquierdo (fig. 2-1).



**Figura 2-1.** Con el lado izquierdo del corazón abierto desde el interior se puede apreciar la delgada cresta que separa el ostium de la vena pulmonar superior izquierda (VPSI) y el apéndice auricular izquierdo (AAI). Reproducida con autorización de Ho SY, Cabrera JA y Sánchez-Quintana D. *Anatomy of the pulmonary vein-atrium junction*. En Chen SA, Haïssaguerre M y Zipes DP: *Thoracic Vein Arrhythmias*. Malden, MA: Blackwell-Futura, 2004.

## Extensiones miocárdicas

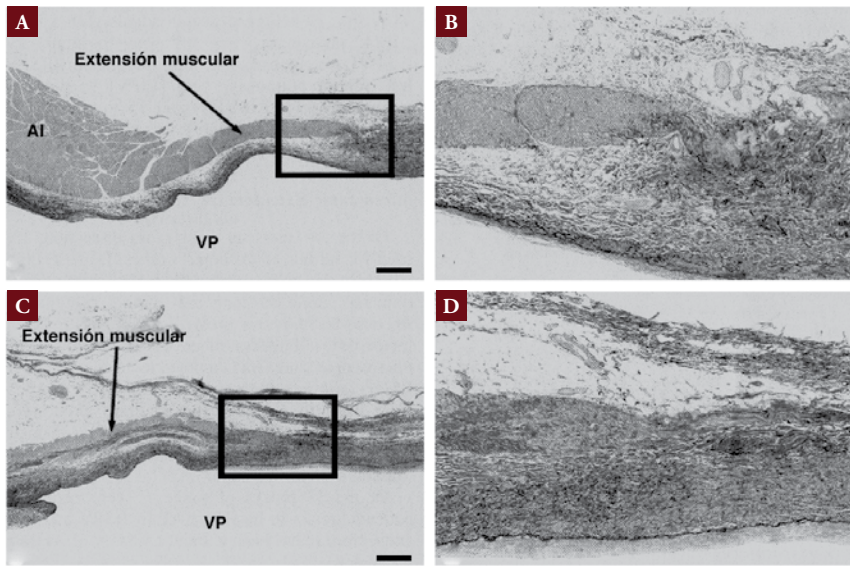
El miocardio auricular se prolonga hacia el interior de las venas pulmonares (en especial, las superiores) con una extensión variable (fig. 2-2). Saito y colaboradores observaron extensiones miocárdicas en las venas pulmonares en 96 de 99 pacientes, con una longitud promedio de 14,5 y 12,2 mm en las venas superiores derecha e izquierda, respectivamente, y de 5,9 y 7,9 mm en las venas inferiores derecha e izquierda, respectivamente.<sup>5</sup> En apariencia, no habría diferencias en la longitud de las extensiones entre los pacientes con FA o sin ella.

A la altura de los ostia, las extensiones miocárdicas están compuestas por varias capas de fibras con diferente orientación (ya sea longitudinal u oblicua).<sup>14,15</sup> Una característica anatómica de importancia es su ubicación en la vecindad de la adventicia, separada de la capa de músculo liso por tejido fibroadiposo, con las consiguientes implicancias clínicas, ya que una ablación agresiva puede generar proliferación del músculo liso y causar estenosis de la vena pulmonar.

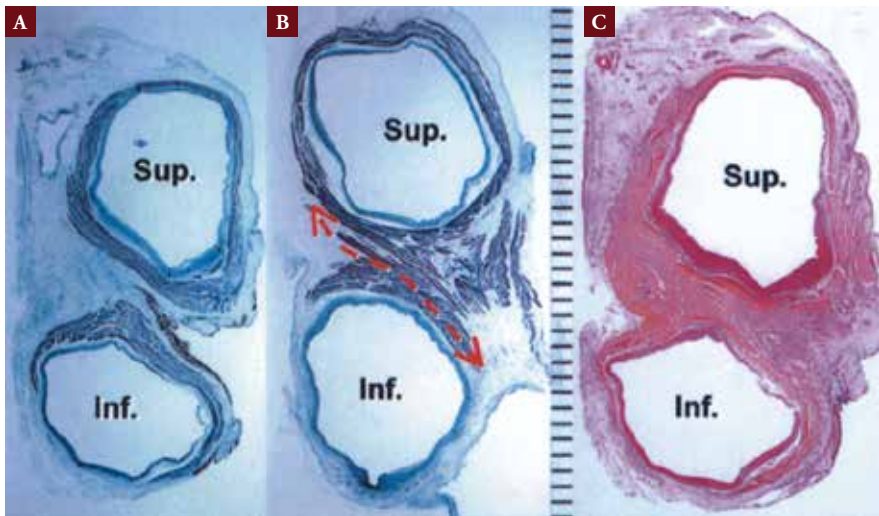
## Unión aurícula izquierda-venas pulmonares

Las venas pulmonares superiores pueden estar separadas entre sí por 2-14 mm.<sup>9,10</sup> También es variable su orientación, con predominio de la orientación oblicua.

Por otra parte, el miocardio tiene mayor grosor en la unión venoauricular, en especial en la porción inferior de las venas pulmonares superiores y el segmento superior de las venas pulmonares inferiores (fig. 2-3). Precisamente, es en estas zonas engrosadas donde hay predominio de potenciales que orientan la ablación por catéter.



**Figura 2-2.** Imágenes microscópicas de las extensiones musculares en la zona de transición entre la aurícula izquierda (AI) y las venas pulmonares (VP). La imagen de la izquierda muestra la extensión muscular con escasa magnificación (barra = 5 mm). La imagen de la derecha muestra el área con mayor aumento. Nótese el tejido fibroadiposo que separa la extensión muscular y la capa de células musculares lisas de la vena. Tinción de van Gieson. Reproducida con autorización de la referencia 5.

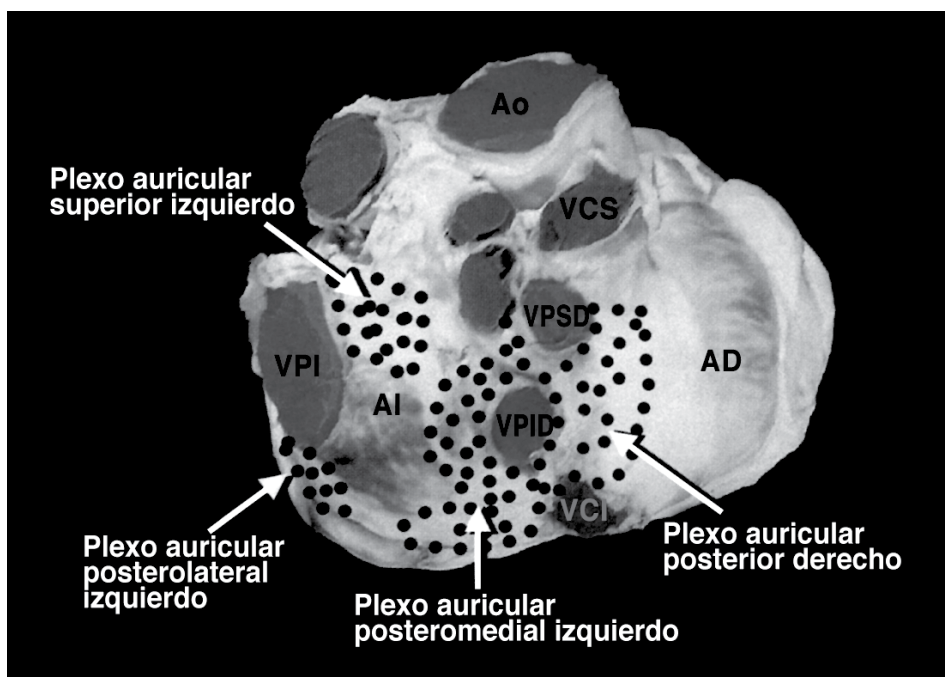


**Figura 2-3.** Cortes histológicos de las venas pulmonares izquierdas de tres pacientes. En comparación con las venas pulmonares inferiores, las venas pulmonares superiores tienen un mayor porcentaje de su perímetro rodeado por extensiones musculares (representadas en color malva en A y B, y en color anaranjado en C). Estas extensiones musculares son más gruesas en los sectores cercanos a venas adyacentes. En la imagen B, se pueden ver los haces miocárdicos que cruzan entre las extensiones musculares superiores e inferiores (flecha quebrada). La imagen C muestra haces miocárdicos en el istmo entre las venas superiores e inferiores a la altura de la unión venoauricular. Reproducida con autorización de Ho SY, Cabrera JA y Sánchez-Quintana D. Anatomy of the pulmonary vein-atrium junction. En Chen SA, Haïssaguerre M y Zipes DP: Thoracic Vein Arrhythmias. Malden, MA: Blackwell-Futura, 2004.

La transición entre la capa media venosa y la región subendocárdica de la aurícula izquierda se caracteriza por una reducción gradual del número de células musculares lisas.

La pared auricular izquierda está constituida por bandas o capas yuxtapuestas de fibras de diferente espesor, que se encuentran alineadas en direcciones variables.<sup>14, 15</sup> Las fibras musculares subepicárdicas tienen, en general, una disposición circunferencial y se orientan hacia la unión auriculoventricular para continuarse en el haz de Bachmann de localización más superficial. Las fibras subepicárdicas están alineadas longitudinalmente, en dirección anteroposterior en el techo de la aurícula, aunque en la región posterior se observan cambios abruptos en la orientación.

Los plexos ganglionares se observan usualmente en las siguientes regiones auriculares (fig. 2-4): la zona superior de la aurícula derecha; la región superior de la aurícula izquierda, cercana a la desembocadura de las venas pulmonares superiores; y los aspectos posteroinferior y posterolateral de la aurícula izquierda.<sup>20</sup> Los datos obtenidos de procedimientos electrofisiológicos indican que a través de la emisión de energía por vía endocárdica o epicárdica, precedida por un cuidadoso mapeo destinado a identificar los sitios apropiados, se puede producir una deservación vagal sostenida.



**Figura 2-4.** Aspecto posterior del corazón, en el que se observa la relación entre las venas pulmonares y las venas cavas. Los puntos marcan las regiones con plexos ganglionares (no se muestran los plexos superiores de la aurícula derecha). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VPI, orificio común de las venas pulmonares izquierdas; VPID, orificio de la vena pulmonar inferior derecha; VPSD, orificio de la vena pulmonar superior derecha. Reproducida con autorización de Ho SY, Cabrera JA y Sánchez-Quintana D. *Anatomy of the pulmonary vein-atrium junction*. En Chen SA, Haïssaguerre M y Zipes DP: *Thoracic Vein Arrhythmias*. Malden, MA: Blackwell-Futura, 2004.



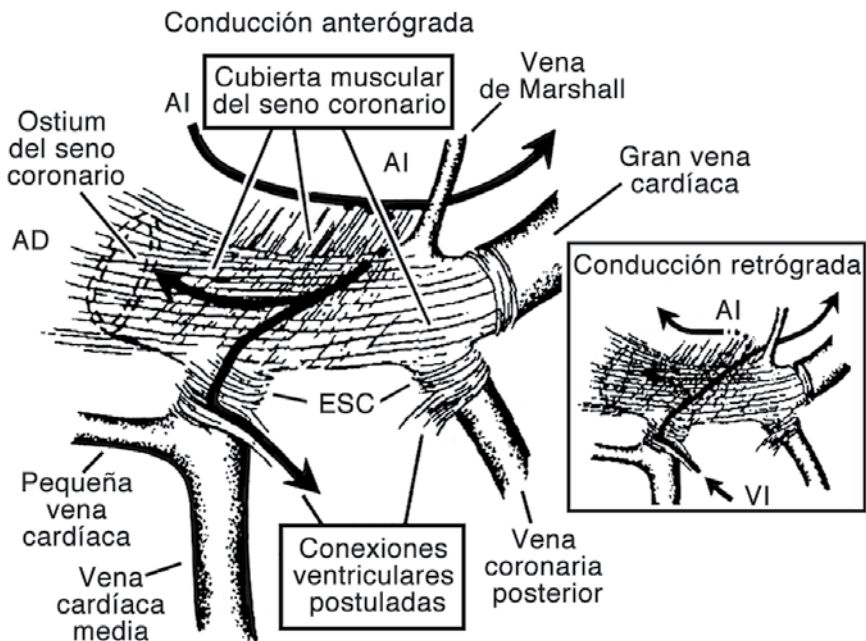
## Vena cava superior y seno coronario

La vena cava superior, al igual que las venas pulmonares, tiene extensiones musculares que la conectan con la aurícula.<sup>21</sup> Se ha comprobado que, además de vincularla con la aurícula derecha, estas extensiones pueden llegar hasta la vena pulmonar superior derecha.

A pesar de que existen algunas similitudes anatómicas entre las venas pulmonares y la vena cava superior, las propiedades electrofisiológicas son diferentes. Así, la infusión de fenilefrina no ejerce efectos significativos sobre la FA que se origina en la vena cava superior, en tanto suprime la FA focal originada en las venas pulmonares.<sup>22,23</sup>

El seno coronario, ubicado en la superficie posterior de la aurícula izquierda, tiene una longitud de 40-45 mm. Frecuentemente, está cubierto por el miocardio auricular, ya que deriva del asta izquierda del seno venoso, que también da origen a la porción posteroinferior de la aurícula izquierda (véase el cap. 3). El seno coronario usualmente posee una estructura muscular estriada (fig. 2-5).<sup>24,25</sup>

El seno coronario desemboca en la aurícula derecha a través de un ostium. Aunque la pared auricular derecha se extiende sin solución de continuidad hacia la pared del seno coronario, el acceso al ostium suele estar protegido por la válvula de Tebesio (que está pre-



**Figura 2-5.** Representación esquemática de las bases anatómicas de la conexión entre la musculatura del seno coronario y el miocardio ventricular izquierdo (VI). La musculatura del seno coronario da origen a extensiones (ESC) hacia las porciones proximales de las venas cardíacas media y posterior. Si también existen conexiones entre la musculatura del seno coronario y el miocardio de la aurícula izquierda (AI) o la aurícula derecha (AD), se establece el sustrato para taquicardias reentrantes. Adaptada de Sun Y, Arruda M, Otomo K y col. Coronary sinus-ventricular accessory connections producing posteroseptal and left posterior accessory pathways: incidence at electrophysiologic identification. *Circulation* 2002; 106:1362-7, con autorización de American Heart Association Inc.

sente en el 80% de la población y, en ciertos casos, puede impedir la cateterización del seno coronario).

Los afluentes del seno coronario pueden variar en forma significativa. La gran vena cardíaca siempre está presente y en el 6-20% de los individuos su continuidad hacia el seno está delimitada por la válvula de Vieussens.

El seno coronario tiene un espesor que puede llegar a ser de 2,5 mm. Está rodeado por otra capa muscular, la cual se extiende desde el miocardio auricular izquierdo y envuelve su pared muscular. Las fibras musculares que conectan la aurícula izquierda y el seno coronario son generalmente perpendiculares al trayecto de la vena, aunque en algunos casos tienen una dirección oblicua.

## Visualización de la aurícula izquierda y las venas pulmonares mediante tomografía computarizada y resonancia magnética

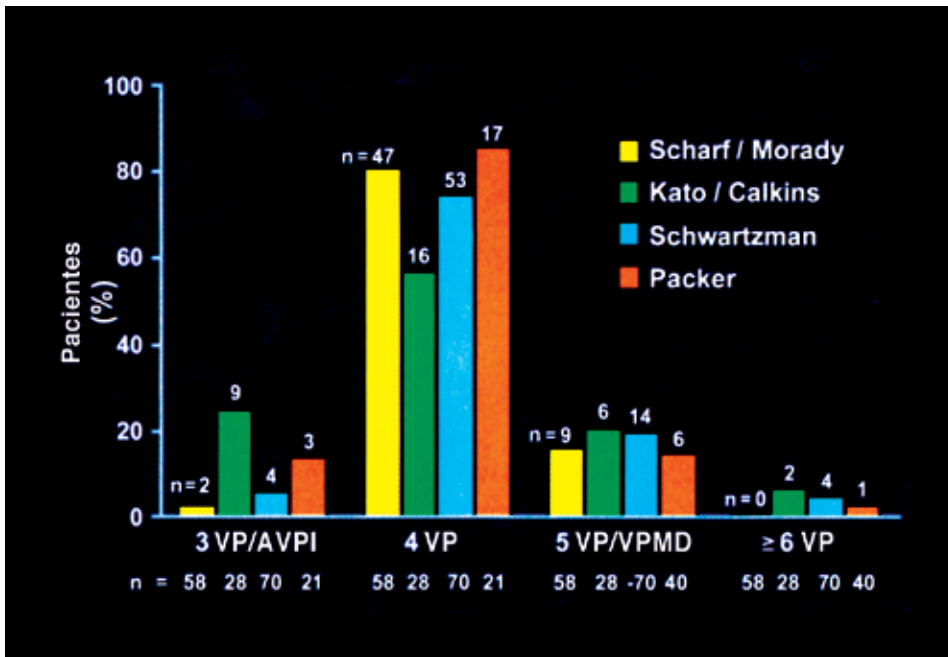
### Consideraciones técnicas

La mayoría de las imágenes obtenidas en Medicina están constituidas por una trama rectangular de pequeños elementos cuadrados o rectangulares denominados píxeles. Cada píxel se asocia con una determinada intensidad de la imagen, lo que provee un sistema de coordenadas, cuyos elementos pueden ser evaluados de acuerdo con su posición bidimensional en la trama. Un típico corte tomográfico está constituido por 512 x 512 píxeles, cada uno de los cuales corresponde a una porción del corte que mide aproximadamente 0,5 x 0,5 mm<sup>2</sup>. La matriz y el tamaño de los píxeles se relacionan con el campo de visualización. Si, por ejemplo, el campo de visualización es de 25 cm, cada píxel corresponderá a dicho campo dividido por el tamaño de la matriz, es decir,  $25/512 = 0,48$  mm<sup>2</sup>. Esta dimensión determina la resolución espacial de la imagen. Seguidamente, los cortes bidimensionales axiales son superpuestos para formar un volumen tridimensional. Cada píxel corresponde a un pequeño elemento denominado voxel, cuya altura está determinada por el grosor del corte. Si continuamos con el ejemplo previo, para un espesor del corte axial de 1,5 mm, corresponde que el tamaño del voxel sea de 0,48 x 0,48 x 1,5 mm<sup>3</sup>. En una imagen del cerebro obtenida por resonancia magnética, típicamente, los voxels pueden ser de 0,9 x 0,9 x 3-5 mm<sup>3</sup>, con 256 x 256 píxeles por corte. También es posible obtener imágenes de resonancia magnética con voxels cúbicos, que pueden emplearse para registro.

El proceso de división de imágenes en diferentes regiones para visualizar áreas de interés se conoce como segmentación.<sup>26,27</sup> La segmentación constituye uno de los primeros pasos para el análisis y la interpretación de las imágenes y es una valiosa herramienta para aislar zonas de interés que pueden ser visualizadas en forma independiente. A causa de ciertos aspectos como la resolución espacial, el pobre contraste, la escasa definición de los bordes, el ruido o los artificios en la adquisición, la segmentación no resulta sencilla y se debe recurrir a diversos algoritmos que la facilitan.

### Particularidades

Mediante el uso de la tomografía computarizada y la resonancia magnética se ha comprobado que el 65-80% de los pacientes tienen cuatro venas pulmonares (fig. 2-6), en tanto en algunos casos se observa un tronco común izquierdo.<sup>26</sup> También se ha determinado que la vena pulmonar superior derecha tiene un tronco significativamente más corto que las venas izquierdas y, en el 10-20% de los casos, hay una vena pulmonar media independiente en el lado derecho.



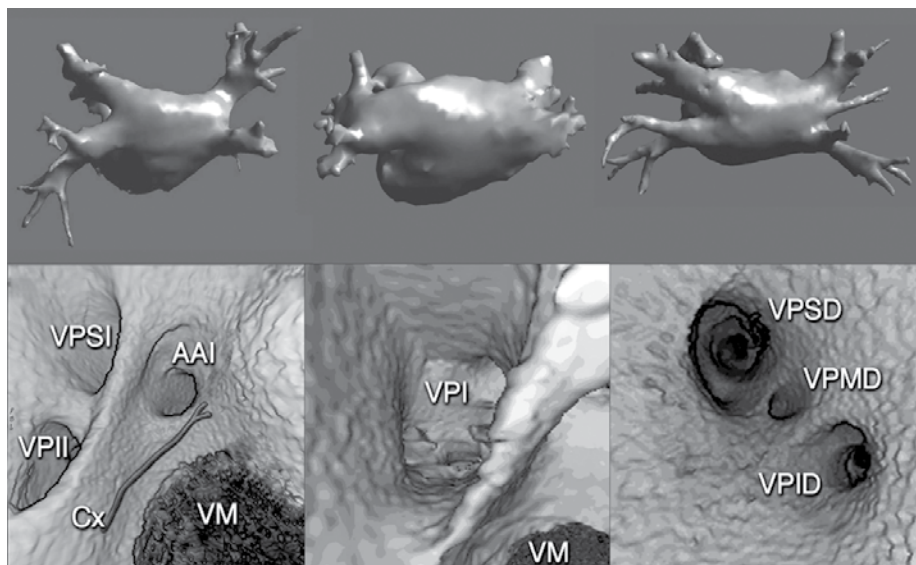
**Figura 2-6.** Distribución de las venas pulmonares en pacientes con FA. Se muestran los porcentajes de pacientes con distintos números de venas pulmonares y su distribución. AVPI, antrum de las venas pulmonares izquierdas; VP, vena pulmonar; VPMD, vena pulmonar media derecha. Adaptada con autorización de la referencia 26.

En comparación con la vena pulmonar superior derecha, la vena pulmonar inferior derecha tiene una desembocadura en la aurícula izquierda más lateral y se divide casi de inmediato (en sólo 5-10 mm) en una rama superior y otra inferior. La distancia entre las venas pulmonares derechas varía entre 2 y 8 mm.

La vena pulmonar superior izquierda se ubica en posición superior y posterior con respecto al apéndice auricular izquierdo y desemboca en la aurícula izquierda con una dirección más vertical. Usualmente, tiene múltiples afluentes ubicados a 10-20 mm de su desembocadura en la aurícula. La vena pulmonar inferior izquierda desemboca en la aurícula izquierda con una dirección más horizontal, desde una posición más posterior y lateral, y recibe sus afluentes a escasa distancia de su desembocadura auricular.

En el 3-30 % de los pacientes, las venas izquierdas se unen en un antrum común. En una serie de más de 500 tomografías computarizadas, además de un tronco común izquierdo y una vena pulmonar media derecha (fig. 2-7), hemos observado otras configuraciones anatómicas inusuales: una vena pulmonar derecha común, tres venas pulmonares tanto izquierdas como derechas y un ostium común de las venas pulmonares inferiores.<sup>27</sup>

La tabla 2-1 muestra las diferentes dimensiones de las venas pulmonares obtenidas mediante tomografía computarizada y resonancia magnética. Dado que ambas herramientas permiten visualizar las venas pulmonares en presencia de sangre circulante, las mediciones obtenidas mediante estas técnicas imagenológicas pueden resultar superiores a las obtenidas en estudios de necropsia.



**Figura 2-7.** Reconstrucción tridimensional e imagen endocárdica auricular izquierda. Se muestran modelos tridimensionales representativos de venas pulmonares con tres morfologías diferentes, junto a sus vistas endocárdicas. A diferencia de las cuatro venas pulmonares clásicas de la imagen de la izquierda, se observan una vena pulmonar común en el centro y una vena pulmonar media derecha adicional a la derecha. Las respectivas vistas endocárdicas, junto con la válvula mitral (VM), se observan en la imagen inferior. La localización de la arteria circunfleja (Cx) se indica en la imagen de la izquierda. AAI, apéndice auricular izquierdo; VPID, vena pulmonar inferior derecha; VPPII, vena pulmonar inferior izquierda; VPMD, vena pulmonar media derecha; VPSD, vena pulmonar superior derecha; VPSI, vena pulmonar superior izquierda. Adaptada con autorización de la referencia 27.

Tabla 2-1. Dimensiones ostiales de las venas pulmonares (en mm) en pacientes con FA paroxística								
Autores	Técnica	Pacientes	VPSD	VPID	VPSI	VPPII	VPMD	AIC
Packer y col. <sup>26</sup>	TC	40	20 ± 9	25 ± 12	23 ± 9	22 ± 7	--	--
Tsao y col. <sup>28</sup>	RM	24	18 ± 4,4	12,7 ± 2,5	15,6 ± 2,9	10,8 ± 3,1	--	--
Scharf y col. <sup>10</sup>	TC	58	19 ± 4	16 ± 4	19,5 ± 3	17 ± 3	9,9 ± 1,9	32,5 ± 0,6
Kato y col. <sup>12</sup>	RM	28	18 ± 2,8	18,5 ± 3	18,5 ± 2,7	18 ± 2,4	--	--
Schwartzman y col. <sup>29</sup>	TC	70	22 ± 5	20 ± 4	20 ± 4	18 ± 3	10 ± 3	30 ± 3
Wittkamp y col. <sup>30</sup>	RM	42	18,8 ± 2,7	17,9 ± 2,9	18,7 ± 2,9	15,9 ± 3,1	7,6 ± 3,1	27,3 ± 6,2

AIC, antrum izquierdo común; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VPID: vena pulmonar inferior derecha; VPPII, vena pulmonar inferior izquierda; VPMD, vena pulmonar media derecha; VPSD, vena pulmonar superior derecha; VPSI, vena pulmonar superior izquierda.

## Conclusiones

Los estudios anatómicos e histológicos ayudan a comprender la compleja anatomía de las venas pulmonares y otras estructuras que resultan trascendentes para la ablación de la FA. Por otra parte, la tomografía computarizada y la resonancia magnética contribuyen a definir las características anatómicas en tiempo real durante los procedimientos, con el consiguiente incremento de su seguridad y eficacia.



## Agradecimientos

*Se agradece a Whitney Moore su colaboración en la preparación del manuscrito, a Barbara Danek por su trabajo editorial y a Brian Miller y Brian Schurrer por la preparación de las ilustraciones.*

### Referencias

- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC y col. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659.
- Mahida S, Sacher F, Derval N y col. Science linking pulmonary veins and atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2015; 4:40.
- Malécot CO, Bredeloux P, Findlay I y col. A TTX-sensitive resting Na permeability contributes to the catecholaminergic automatic activity in rat pulmonary vein. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26:311.
- Nathan H y Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966; 34:412.
- Saito T, Waki K y Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:888.
- Cabrera JA, Sánchez-Quintana D, Farré J y col. Ultrasonic characterization of the pulmonary venous wall: echographic and histological correlation. *Circulation* 2002; 106:968.
- Ho SY, Cabrera JA, Tran VH y col. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 2001; 86:265.
- Ho SY, Sánchez-Quintana D, Cabrera JA y col. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:1525.
- Moubarak JB, Rozwadowski JV, Strzalka CT y col. Pulmonary veins-left atrial junction: anatomic and histological study. *PACE* 2000; 23:1836.
- Scharf C, Sneider M, Case I y col. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:150.
- Becker AE. Left atrial isthmus: anatomic aspects relevant for linear catheter ablation procedures in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:809.
- Kato R, Likkett L, Meininger G y col. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107:2004.
- Lacomis JM, Wigginton W, Fuhrman C y col. Multi-detector row CT of the left atrium and pulmonary veins before radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Radiographics* 2003; 23:S35.
- Papex JW. Heart musculature of the atria. *Am J Anat* 1920; 27:255.
- Ho SY, Anderson RH y Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibers: Morphologic bases for atrial conduction. *Cardiovasc Res* 2002; 54:325.
- Hurle A, Sánchez-Quintana D, Ho S y col. Capillary supply to the sinus node in subjects with long-term atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:38.
- Yokokawa M, Sundaram B, Oral H y col. The course of the sinus node artery and its impact on achieving linear block at the left atrial roof in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9:1395.
- Bokeriia L, Makarenko V, Iurpolskaia L y col. Visualization of sinus node arteries by multislice spiral computed tomography coronary angiography. *Vestn Rentgen Radiol* 2014; 1:19.
- Vikse J, Henry BM, Roy J y col. Anatomical variations in the sinoatrial nodal artery: a meta-analysis and clinical considerations. *PLoS One* 2016; 11:e0148331.
- Armour JA, Murphy DA, Yuan BX y col. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997; 247:289.
- Piffer CR, Piffer MI, Santi F y col. Structural characteristics of the superior venae cavae wall at the intrapericardium segment in adults and aging individuals. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1996; 73:89.
- Chen PS, Wu TJ, Hwang C y col. Thoracic veins and the mechanisms of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54:295.
- Tai CT, Chiou CW, Wen ZC y col. Effect of phenylephrine on focal atrial fibrillation originating in the pulmonary veins and superior vena cava. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:788.
- Lüdinghauser M, Ohmachi N y Boot C. Myocardial coverage of the coronary sinus and related veins. *Clin Anat* 1992; 5:1.
- Chauvin M, Shah DC, Haïssaguerre M y col. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation* 2000; 101:647.

26. Packer DL y Asirvatham S. Imaging of the cardiac and thoracic veins. En Chen SA, Haïssaguerre M y Zipes DP: Thoracic vein arrhythmias. Malden, MA: Blackwell-Futura, 2004, pp. 77-98.
27. Sra J, Krum D, Okerlund D y col. Endocardial imaging of the left atrium in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15:247.
28. Tsao HM, Yu WC, Chang HC y col. Pulmonary vein dilation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:809.
29. Schwartzman D, Lacomis J y Wiggington WG. Characterization of left atrium and distal pulmonary vein morphology using multidimensional computed tomography. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1349.
30. Wittkamp FH, Vonken EJ, Derksen R y col. Pulmonary vein ostium geometry: analysis by magnetic resonance angiography. Circulation 2003; 107:21.

# Aspectos del desarrollo embriológico

*Roberto Guerri-Guttenberg y José Milei*

### Generalidades

---

Aproximadamente hacia la mitad de la tercera semana de gestación, el embrión deja de ser capaz de nutrirse exclusivamente por difusión y comienza el desarrollo del aparato cardiovascular. Tres son las estructuras que en conjunto dan origen al corazón: el mesénquima angioblástico, el epitelio celómico esplacnopleural y las células de la cresta neural.

El mesénquima angioblástico lateral al orificio intestinal craneal da origen al endocardio y las células mesenquimatosas cardíacas que producen el tejido vascular del corazón. El epitelio celómico esplacnopleural de la línea media da origen al miocardio, incluido el tejido de conducción cardíaco y proteínas de la matriz específicas, asociadas al corazón en desarrollo, es decir, la gelatina cardíaca. Por último, las células de la cresta neuronal originan el tabique aortopulmonar y la capa media de los grandes vasos. Como se describe más adelante, se ha postulado que también dan origen al sistema de conducción.

Estos acúmulos celulares se unen y constituyen el tubo cardíaco, revestido en su interior por endotelio y externamente por una capa miocárdica. Desde su extremo distal, el tubo recibe sangre venosa y la bombea en su extremo cefálico hacia la aorta dorsal.

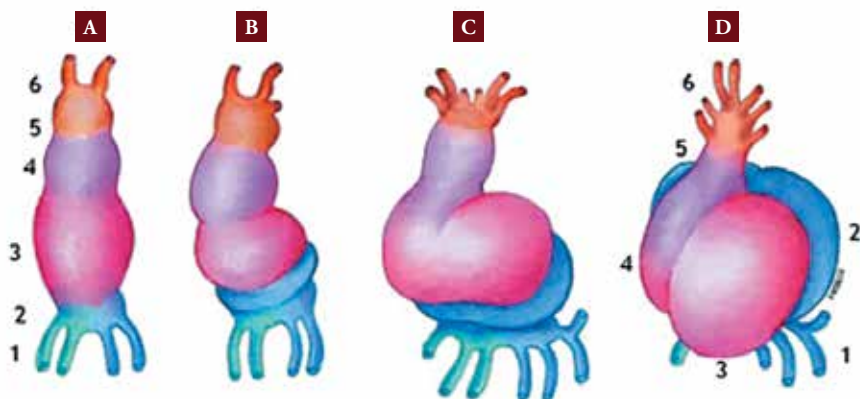
El día 23, el tubo cardíaco comienza a plegarse para formar, 5 días después, el asa cardíaca. En esta estructura, se advierten expansiones locales, que se denominan seno venoso, porción auricular (también llamada aurícula común), ventrículo primitivo (que da origen al ventrículo izquierdo), bulbo cardíaco (que forma la porción trabeculada del ventrículo derecho), cono arterial (que constituye los infundíbulos ventriculares) y tronco arterioso (que da origen a las raíces y la porción proximal de la aorta y la arteria pulmonar) (fig. 3-1).

### El seno venoso. Desarrollo del seno coronario, la vena de Marshall y las venas cavas

---

El seno venoso está compuesto por las astas sinusales izquierda y derecha, las cuales reciben sangre venosa que se dirige hacia la aurícula común. En cada asta sinusal desembocan tres venas (fig. 3-2A): la umbilical, la onfalomesentérica o vitelina y la cardinal común.

Las *venas umbilicales* se encargan de llevar sangre desde la placenta hacia el hígado hasta el momento del nacimiento, cuando se obliteran para constituir el ligamento redondo. El extremo distal de la vena umbilical izquierda es el último en desaparecer.



**Figura 3-1.** Plegamiento del tubo cardíaco. *A*, Tubo cardíaco a los 22 días de gestación. *B*, 23 días de gestación: el tubo cardíaco comienza a plegarse. *C*, 24 días de gestación: formación del asa cardíaca. *D*, 28 días de gestación: conformación cardíaca completa. 1, seno venoso; 2, aurícula común; 3, ventrículo primitivo; 4, bulbo cardíaco; 5, cono arterial; 6, tronco arterioso.

El segundo par está formado por las venas del plexo vitelino conocidas como *venas onfalomesenéricas*. Se originan en el duodeno y su trayecto es interrumpido por el desarrollo hepático. Al reducirse el asta vitelina izquierda, la sangre es derivada hacia el lado derecho produciendo un engrosamiento de la vena vitelina derecha, que pasa a denominarse *conducto hepatocardiaco*. Éste, a su vez, da origen a la porción proximal de la vena cava inferior.

Por otro lado, el segmento de las venas onfalomesenéricas que rodea el duodeno origina la vena porta, en tanto el segmento que drena el asa intestinal primitiva constituye la vena mesentérica superior.

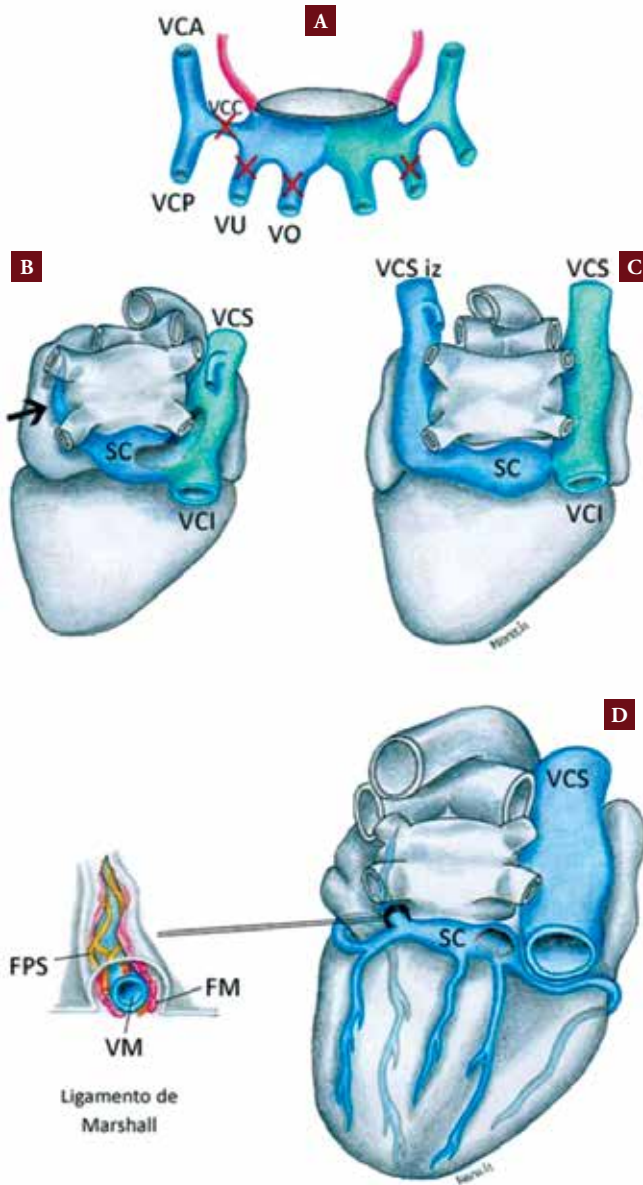
El tercer par está constituido por las venas cardinales comunes, que se forman por la confluencia de las venas cardinales anterior y posterior. La vena cardinal común derecha y la porción proximal de la vena cardinal anterior derecha forman la vena cava superior, mientras que ambas venas cardinales anteriores forman la vena braquiocéflica izquierda.

En el asta sinusal izquierda, la vena onfalomesenérica y la cardinal común se obliteran. Todo cuanto queda de este segmento del seno venoso evoluciona para formar el seno coronario (fig. 3-2B) y la vena oblicua de la aurícula izquierda o vena de Marshall (fig. 3-2B, flecha). Esta vena corre por el ligamento de Marshall, considerado un pliegue pericárdico que contiene estructuras musculares, vasculares y nerviosas. Estas últimas corresponden en su mayoría a fibras parasimpáticas que recorren el ligamento para inervar la pared posterior de la aurícula izquierda. Por esta razón, resulta lógico que la ablación de este ligamento atenúe los efectos vagales sobre la refractariedad de la pared posterior de la aurícula izquierda y que esta área sea considerada de vital importancia en la génesis de la fibrilación auricular (FA).<sup>1,2</sup>

En el 0,3% de los casos, la vena cardinal común izquierda persiste formando lo que se denomina *vena cava superior izquierda* (fig. 3-2C). La persistencia de este vaso se asocia con un desarrollo alterado del sistema de conducción, que predispone a las arritmias y la muerte súbita.<sup>3</sup>

## Desarrollo de las venas pulmonares

El desarrollo de las venas pulmonares es motivo de discusión. Algunos autores proponen que estas venas tienen origen en el seno venoso, sobre la base de su positividad para HNK-1.<sup>4</sup>



**Figura 3-2.** Desarrollo del seno venoso. *A*, Seno venoso compuesto por las astas sinusales izquierda (azul) y derecha (verde). Ambas reciben la vena umbilical (VU), la onfalomesentérica (VO) y la cardinal común (VCC), en la que desembocan las venas cardinales anterior (VCA) y posterior (VCP). Las cruces rojas marcan las estructuras que involucionan. *B*, Al desaparecer las venas cardinal común y onfalomesentérica y el segmento proximal de la vena umbilical, el asta sinusal izquierda (azul) evoluciona formando el seno coronario (SC) y la vena de Marshall (flecha). Entretanto, el asta sinusal derecha origina la vena cava superior (VCS) y el segmento hepatocárdico de la vena cava inferior (VCI). *C*, La persistencia de la VCC izquierda en el 0,3% de los casos resulta en la aparición de una vena cava superior izquierda (VCS iz). *D*, En el corazón ya desarrollado, se puede ver el ligamento de Marshall con fibras musculares (FM), fibras nerviosas parasimpáticas (FPS) y la vena oblicua de la aurícula izquierda (VM).

Dado que este marcador no es específico del seno venoso, sino que más bien sugiere un origen a partir de la cresta neural, esta teoría ha sido desacreditada por otros autores. Estudios anatómicos e inmunohistoquímicos demuestran que la primera evidencia de las venas pulmonares se origina (por vasculogénesis) en el mesocardio localizado entre los esbozos pulmonares y la aurícula.<sup>5,6</sup> Así, la vena pulmonar única comienza a canalizarse y a crecer hacia la aurícula común. Posteriormente, se incorpora a la aurícula izquierda ya tabicada. Simultáneamente, en los esbozos pulmonares se desarrolla mediante angiogénesis el sistema venoso, que finalmente se va a incorporar a esta vena única para formar las cuatro venas pulmonares definitivas.

Como es de esperar, este proceso está sujeto a variaciones. Es frecuente que las dos venas pulmonares de cada lado drenen en un tronco común, lo que podría ser explicado por la integración parcial de la vena pulmonar única a la aurícula izquierda. Aunque no es habitual, en algunos casos, la vena pulmonar no se integra a la aurícula izquierda, lo que da origen a un *drenaje anómalo total de las venas pulmonares*, por el cual dichas venas, en lugar de desembocar en la aurícula izquierda, lo hacen mediante conexiones anómalas en la aurícula derecha. Esta condición, para resultar compatible con la vida, se debe asociar con la existencia de un foramen oval permeable o comunicaciones interauriculares.<sup>7</sup>

Otra variante frecuente es la presencia de venas pulmonares supernumerarias, que en general aparecen como vasos de menor calibre ubicados entre las dos venas pulmonares normales. Mediante tomografía computarizada 3-D, diferentes autores hallaron una prevalencia de anomalías de las venas pulmonares de hasta el 30% en pacientes con FA.<sup>8</sup> Cabe destacar que estudios recientes sugieren que ambas teorías sobre el origen de las venas pulmonares son compatibles.<sup>9</sup>

Estudios histoiuquímicos realizados con acetilcolinesterasa permitieron la marcación de estructuras neurales intramurales en fetos humanos y revelaron que las venas pulmonares izquierdas son las áreas con mayor densidad ganglionar, lo que las convierte en los blancos principales de la ablación por catéter de la FA.<sup>10</sup>

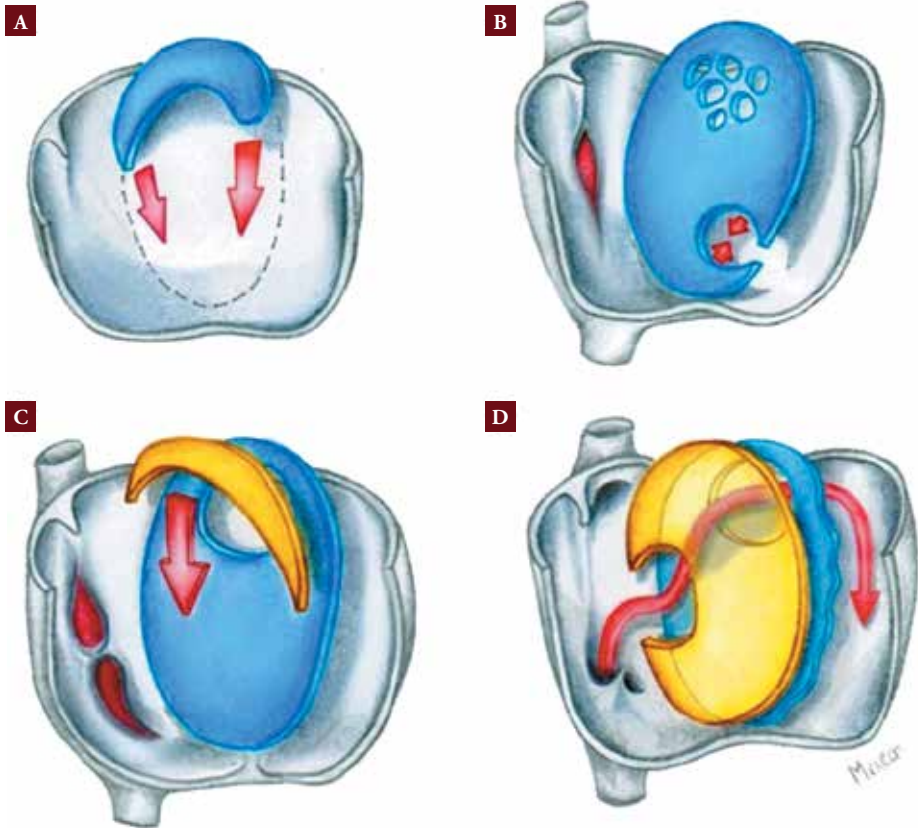
## Tabicamiento y posterior desarrollo de las aurículas

La formación definitiva de las aurículas depende de dos factores principales: por un lado, el tabicamiento de la aurícula común (que permitirá la separación entre las cavidades derecha e izquierda), y por otro, la incorporación del seno venoso a la aurícula derecha y la integración de la vena pulmonar única a la aurícula izquierda. Es así como se describen dos componentes en las aurículas: uno trabeculado, que corresponde a los músculos pectíneos que resultan del desarrollo de la aurícula común, y uno liso. En la aurícula izquierda, la pared posterior lisa resulta de la integración de la vena pulmonar única. En la aurícula derecha, la pared lisa se debe a la incorporación del asta sinusal derecha del seno venoso. La división entre las porciones trabeculada y lisa en la aurícula derecha está marcada internamente por la cresta terminal y externamente por el surco terminal.

La separación interna entre las aurículas comienza en la cuarta semana de gestación con la aparición de dos tabiques. El septum primum (fig. 3-3A) crece desde la pared dorsocraneal de la aurícula hacia las almohadillas endomiocárdicas. El orificio que comunica ambas aurículas, en esta instancia, pasa a denominarse *foramen* u *ostium primum* (fig. 3-3B). A medida que crece, el septum primum ocluye gradualmente el foramen. Sin embargo, la muerte celular del segmento superior del septum primum origina el *foramen* u *ostium secundum*, permitiendo así el pasaje del flujo sanguíneo entre ambas cavidades (fig. 3-3B).

Cuando el asta sinusal derecha pasa a formar la porción lisa de la aurícula derecha, aparece





**Figura 3-3.** Tabicamiento de la aurícula común. *A*, El septum primum (azul) comienza a crecer en la aurícula común. *B*, El orificio que queda en el borde inferior del septum primum se denomina ostium primum (flechas rojas). Mientras tanto, comienza la muerte celular en el segmento superior del septum primum (orificios) para formar el ostium secundum. *C*, El ostium primum se oblitera y aparece el ostium secundum. El septum secundum (amarillo) comienza a crecer. *D*, El orificio que deja el septum secundum es el foramen oval. Ambas cavidades se encuentran comunicadas mediante una hendidura oblicua, por la cual pasa la sangre (flecha) hasta el momento del nacimiento.

un segundo tabique conocido como *septum secundum* (fig. 3-3C). Los pliegues del septum secundum no toman contacto entre sí, con lo que dejan un orificio denominado *foramen oval*, en el cual el septum primum adyacente hace las veces de válvula (fig. 3-3D). El aumento de la presión en la aurícula izquierda (a partir del nacimiento) oblitera este orificio.

La muerte celular y la resorción excesiva del septum primum, o el desarrollo insuficiente del septum secundum, pueden llevar a la aparición de un defecto del tabique interauricular (comunicación interauricular). El aleteo auricular y la FA son relativamente frecuentes en los pacientes con este tipo de cardiopatías.<sup>11</sup>

### Desarrollo del sistema de conducción

El corazón formado posee dos tipos de miocardio: uno es el *miocardio de trabajo*, cuya función principal es la contracción; el otro es el *sistema de conducción*, especializado en la propagación del impulso eléctrico.

En el tubo cardíaco primitivo, a los 24 días de gestación, no se encuentran el miocardio de trabajo ni el sistema de conducción. Durante este período, denominado primario, el miocardio se caracteriza por generar impulsos de tipo peristáltico de lenta propagación.

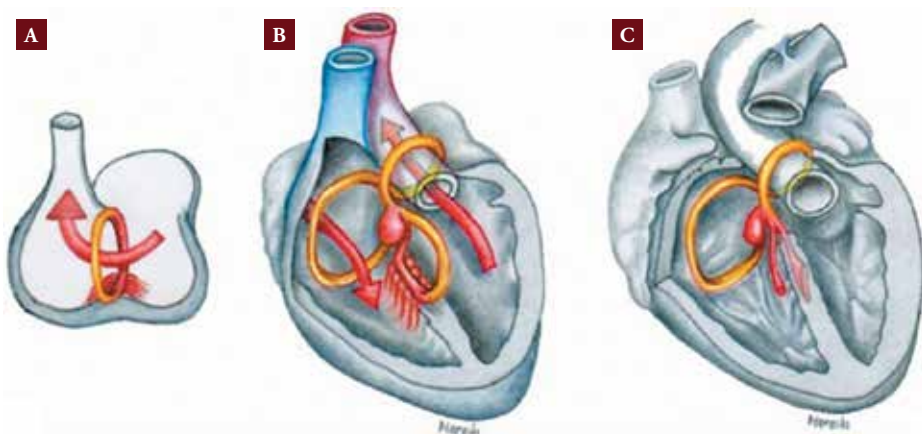
El miocardio de trabajo y el sistema de conducción se originan en estadios más tardíos. Una teoría establece que ambos evolucionan a partir del miocardio primario.<sup>12</sup> Sin embargo, la positividad para HNK-1 ha sugerido que el sistema de conducción tiene origen en las células de la cresta neural.<sup>13</sup> Se opone a esta teoría ampliamente difundida el hecho de que el nódulo sinusal es anterior a la llegada de las células de la cresta neural al corazón.<sup>14</sup>

A los 38 días de gestación, se observan segmentos de miocardio primario de conducción lenta intercalados con segmentos de miocardio de trabajo auricular y ventricular de conducción rápida. Los segmentos de miocardio primario, ubicados en el futuro canal auriculoventricular y tracto de salida, actúan como válvulas. A medida que se forman las válvulas semilunares, esta parte del miocardio primario comienza a involucionar y desaparece por completo a las 12 semanas de gestación. Entretanto, la parte del miocardio primario ubicada en el canal auriculoventricular persiste y forma el nódulo auriculoventricular.<sup>14</sup>

El nódulo sinusal se formaría más tarde, en embriones de 10 mm, a nivel del surco terminal. A su vez, un pilar fundamental del desarrollo del sistema de conducción es la presencia de un anillo interventricular (fig. 3-4A) que, a diferencia del componente nodal de conducción lenta formado por el miocardio primario, posee un componente de conducción rápida.

El fascículo auriculoventricular (o haz de His) se origina a partir de la porción dorsal del anillo interventricular (fig. 3-4B). Las ramas septal, retroaórtica y derecha del anillo desaparecen en condiciones normales (fig. 3-4C).

De esta forma, el embrión —que en un principio se nutre mediante difusión— comienza a movilizar sangre mediante una lenta actividad peristáltica del tubo cardíaco y, luego, pasa a bombear sangre mediante contracciones sincronizadas propias de un corazón y un sistema de conducción ya evolucionados.



**Figura 3-4.** Desarrollo del sistema de conducción. *A*, Anillo formado por tejido de conducción rápida, localizado en el canal interventricular. *B*, La rotación del asa cardíaca genera una nueva disposición del anillo. *C*, Distribución final del anillo. Las ramas septal, retroaórtica y derecha (amarillo) desaparecen; el resto persiste y da lugar al sistema de conducción (rojo). Adaptada con autorización de la referencia 14.



### Referencias

1. Oliveira I, Scanavacca M, Correia A y col. Anatomic relations of the Marshall vein: importance for catheterization of the coronary sinus in ablation procedures. *Europace* 2007; 9:915.
2. Ulphani J, Arora R, Cain J y col. The ligament of Marshall as a parasympathetic conduit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293:1629.
3. Biffi M, Boriani G, Frabetti L y col. Left superior vena cava persistence in patients undergoing pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation: a 10-year experience. *Chest* 2001; 120:139.
4. Wenik A, Symersky P, Ikeda T y col. HNK-1 expression patterns in the embryonic rat heart: distinction between sinoatrial tissues and rat myocardium. *Anat Embryol* 2000; 201:39.
5. Webb S, Kanani M, Anderson R y col. Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium. *Cardiol Young* 2001; 11:632.
6. Hall S, Hislop A y Hawroth S. Origin, differentiation, and maturation of human pulmonary veins. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:333.
7. Cotran R, Kumar V, Collins T y col. *Patología Estructural y Funcional*. Madrid: McGraw-Hill, 2000.
8. Kaseno K, Tada H, Koyama K y col. Prevalence and characterization of pulmonary vein variants in patients with atrial fibrillation determined using 3-dimensional computed tomography. *Am J Cardiol* 2008; 101:1638.
9. Männer J y Merkel N. Early morphogenesis of the sinoatrial region of the chicken heart: a contribution to the understanding of the pathogenesis of direct pulmonary venous connections to the right atrium and atrial septal defects in hearts with right isomerism of the atrial appendages. *Anat Rec* 2007; 290:168.
10. Vaitkevicius R, Saburkina I, Zaliunas R y col. Innervation of pulmonary veins: Morphologic pattern and pathway of nerves in the human fetus. *Ann Anat* 2008; 190:158.
11. Craig R, Selzer A. Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation* 1968; 37:805.
12. Patten B. The development of the sinoventricular conduction system. *Uni Michigan Med Bull* 1956; 22:1.
13. Gorza L, Schiaffino S, Vitadello M. Heart conduction system: a neural crest derivative? *Brain Res* 1988; 457:360.
14. Williams PL, Bannister LH, Berry MM y col. *Anatomía de Gray*, 38a ed. Madrid: Churchill Livingstone, 1995.

# Tratamiento agudo

*Ariel E. Szyszko, Claudio A. Muratore,  
Guillermo Cassella y Jorge González Zuelgaray*

Si bien la mayoría de los médicos que trabajan en los departamentos de emergencias tienen una rutina establecida para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), varias actualizaciones de las guías internacionales de los últimos años hicieron que algunas prácticas clínicas resulten obsoletas. Este capítulo aborda la aproximación actual para el tratamiento agudo de la FA.<sup>1-4</sup>

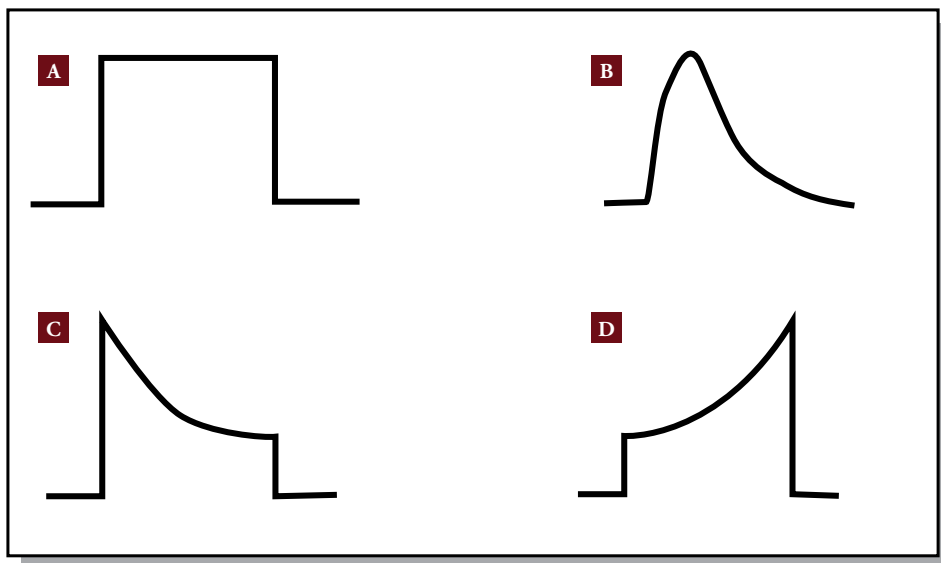
### FA con compromiso hemodinámico

El impacto clínico de la FA varía desde la mera percepción de palpitaciones y/o leve disnea hasta un marcado compromiso circulatorio, con hipotensión, isquemia miocárdica (angina de pecho/infarto de miocardio) o signos de insuficiencia cardíaca severa (e inclusive, shock cardiogénico).

Uno de los puntos más importantes a definir es la relación causal entre la alta respuesta ventricular y la inestabilidad hemodinámica. Cuando la FA es de larga data, la repercusión clínica puede deberse a alteraciones subyacentes (como sepsis o hemorragias), que a su vez aceleran la respuesta ventricular. En tales casos, debe tratarse la situación desencadenante y controlarse la frecuencia cardíaca para disminuir la demanda miocárdica.

Siempre debe evaluarse la ecuación riesgo:beneficio de una cardioversión eléctrica de urgencia en pacientes que no se encuentran correctamente anticoagulados. Cuanto mayor sea la repercusión clínica, más tempranamente debe realizarse la cardioversión eléctrica, lo que se extiende a los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y FA preexcitada con alta respuesta ventricular.

Según la morfología de la onda de choque utilizada para la cardioversión, existen dos tipos de desfibriladores externos: los de onda monofásica, tradicionalmente utilizados (fig. 4-1), y los de onda bifásica. Esta última ha suplantado a la onda monofásica, tanto en los desfibriladores externos como en los implantables, debido a su eficacia notablemente mayor. Sin embargo, la explicación de dicha superioridad continúa siendo un enigma. Entre los probables mecanismos, se postulan la menor impedancia en la segunda fase como consecuencia de la reducción de la polarización del electrodo, causada por la primera fase; una mayor capacidad para estimular el miocardio refractario; la extensión de la refractariedad;<sup>5</sup> y la menor heterogeneidad en la liberación de calcio por parte del retículo sarcoplasmático inducida por el choque.<sup>6</sup> En definitiva, la onda bifásica prolonga el tiempo hasta la primera activación poschoque, lo que a su vez se vincula con la pendiente de cada fase. En este sentido, Glover



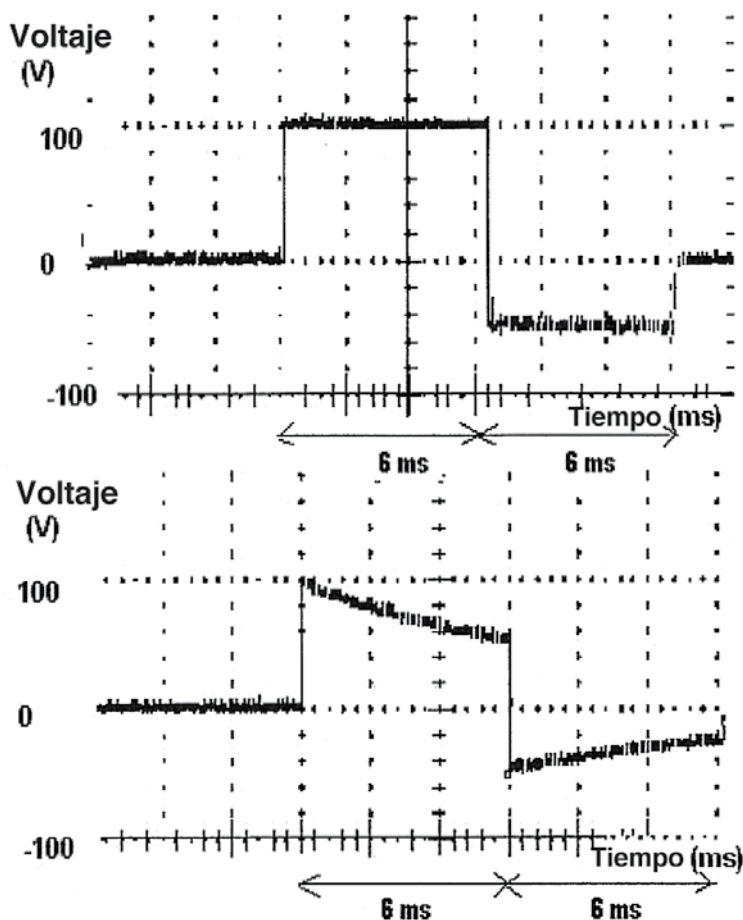
**Figura 4-1.** A, Onda cuadrada. B, Onda sinusal críticamente amortiguada. C, Onda truncada de descenso exponencial. D, Onda truncada de ascenso exponencial.

y colaboradores compararon una onda bifásica con una pendiente convencional y una onda con baja pendiente (fig. 4-2).<sup>7</sup> Durante la cardioversión interna de una FA espontánea o inducida en 45 pacientes consecutivos, observaron un menor voltaje pico para la cardioversión exitosa con la onda de baja pendiente ( $p = 0,005$ ). Esto resulta trascendente, ya que se ha comprobado que la tolerancia a los choques se relaciona en forma directa con el voltaje pico,<sup>8</sup> lo que puede reducir la profundidad de la sedación, en especial si se realiza una cardioversión interna. Esta opción terapéutica se reserva para los casos refractarios y consiste en la emisión de una descarga entre dos catéteres introducidos por vía percutánea (generalmente, ubicados en la orejuela derecha y seno coronario distal).

Es de vital importancia que la cardioversión esté correctamente sincronizada con la onda R del electrocardiograma para evitar el desencadenamiento de una fibrilación ventricular, en caso de que el choque ocurra en la fase vulnerable, que coincide con la onda T. Por supuesto, resulta esencial contar con una infraestructura adecuada para la realización de una anestesia general con posibilidad de asistencia respiratoria.

Se recomienda un primer choque de por lo menos 200 J, independientemente de la forma de onda, con un incremento de 100 J en caso de no lograrse la reversión, e intervalos mínimos de 1 minuto entre las descargas.<sup>9</sup>

Kaluski y colaboradores administraron 2 mg de atropina antes de un nuevo choque eléctrico a 49 pacientes que no habían respondido a la cardioversión y observaron conversión a ritmo sinusal en 40 casos (81%).<sup>10</sup> En relación con la administración de magnesio por vía intravenosa, un metaanálisis que incluyó 10 ensayos aleatorizados con un total de 515 pacientes no encontró una mayor conversión a ritmo sinusal cuando la comparó con la administración de placebo u otras drogas antiarrítmicas. Sin embargo, el magnesio intravenoso asociado con digoxina aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con respuesta ventricular menor a 100 latidos/minuto, en comparación con la digoxina aislada (58,8 versus 32,6%).<sup>11</sup>



**Figura 4-2.** Voltaje de una onda bifásica con baja pendiente (arriba) y con la pendiente convencional (abajo). En ambos casos, las ondas tienen una duración de 12 mseg (6 mseg en cada fase) y la segunda fase tiene el 50% del voltaje de la primera. Adaptada con autorización de la referencia 7.

Debe prestarse particular atención a los pacientes con marcapasos y cardiodesfibriladores, ya que si bien los circuitos electrónicos de estos dispositivos tienen protección frente a corrientes externas, en la interfase electrodo-endocardio pueden producirse pequeñas lesiones secundarias a la descarga eléctrica con un eventual incremento del umbral e inclusive fallas de captura. Por ello, es de buena práctica interrogar los parámetros de sensado y estimulación antes y luego de la cardioversión. Además, conviene ubicar los electrodos de choque a la mayor distancia que resulte posible del generador, por lo que se prefiere la posición anteroposterior.

En presencia de deterioro hemodinámico, si la cardioversión fracasa o la restauración del ritmo sinusal no se considera indicada, se debe controlar la respuesta ventricular mediante fármacos administrados por vía intravenosa (tabla 4-1). Esto debe realizarse bajo monitoreo continuo, con una cuidadosa titulación de las dosis, ya que pueden presentarse efectos adversos como hipotensión, bradicardia y bloqueo AV (en especial, en ancianos).

Tabla 4-1. Agentes para el control de la respuesta ventricular por vía intravenosa

Fármaco	Clase/evidencia	Dosis de carga	Comienzo de acción	Dosis de mantenimiento
Esmolol	I/B	500 µg/kg en 1 minuto	5 minutos	—
Metoprolol	I/B	2,5-5 mg en bolo en 2 minutos (hasta 3 dosis)	5 minutos	25-100 mg BID
Propranolol	I/B	1 mg en 1 minuto (hasta 3 dosis)	5 minutos	10-40 mg TID/QID
Diltiazem	I/B	0,25 mg/kg en 2 minutos	2-7 minutos	5-15 mg/hora
Verapamilo	I/B	0,075-0,15 mg/kg en 2 minutos	3-5 minutos	0,005 mg/kg/minuto
Amiodarona	IIa/B	300 mg IV en 1 hora		10-50 mg/hora

BID, 2 veces/día; QID, 4 veces/día; TID, 3 veces/día.

## FA sin compromiso hemodinámico

Se trata de una situación que permite la adopción de medidas terapéuticas sin carácter de urgencia. Cabe recordar que una FA de larga duración con una respuesta ventricular mayor que 130 latidos/minuto puede deteriorar la función sistólica ventricular izquierda con el consecuente desarrollo de taquimiocardiopatía.<sup>12,13</sup> Los objetivos primarios en estos pacientes son: 1) la prevención de accidentes embólicos; 2) el mantenimiento de una frecuencia cardíaca adecuada y 3) si fuese posible, la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal.

Es fundamental la confección de una minuciosa historia clínica para clasificar la FA de acuerdo con su duración y para detectar factores desencadenantes y patologías cardíacas y/o extracardíacas asociadas. Una duración inferior a 48 horas se asocia con un menor riesgo embólico, en caso de revertir la FA en forma espontánea o mediante cardioversión eléctrica o farmacológica.

Los pacientes que no tienen compromiso hemodinámico suelen referir palpitaciones y, en algunos casos, se encuentran totalmente asintomáticos (lo que complica la identificación del tiempo de evolución de la arritmia). Alrededor de un 20% de los pacientes presentan dolor precordial con una frecuencia cardíaca elevada, usualmente en relación con una mayor demanda de oxígeno.<sup>14</sup> Se recomienda emplear una aproximación clínica para descartar un síndrome coronario agudo.

Como parte de la evaluación inicial, siempre se debe realizar un ecocardiograma bidimensional (y, si fuese posible, Doppler) para determinar los diámetros y áreas auriculares, la función ventricular sistólica y diastólica y el grosor parietal. Un ecocardiograma transesofágico es la técnica más sensible y específica para detectar un trombo en la aurícula o, con más frecuencia, en la orejuela auricular izquierda, que pueda ser potencial fuente de una embolia sistémica, y puede guiar la selección del mejor momento para la cardioversión. En el 5-15% de los pacientes con FA, el ecocardiograma transesofágico realizado antes de una cardioversión programada revela la presencia de un trombo en la aurícula izquierda.<sup>15,16</sup>

El test de la caminata de 6 minutos también agrega información para evaluar la frecuencia cardíaca.

## Tratamiento según el tiempo de evolución

### Inferior a 48 horas

En los pacientes hemodinámicamente estables, en primer lugar, se evalúa la posibilidad de restaurar el ritmo sinusal.

La conversión a ritmo sinusal se puede llevar a cabo en forma eléctrica o farmacológica. Varios estudios demostraron que la cardioversión eléctrica es efectiva aproximadamente en el 90% de los casos.<sup>4,17</sup>

En caso de optar por una cardioversión eléctrica, se deben tener en cuenta los conceptos ya enunciados para asegurar las máximas seguridad y eficacia.

### Superior a 48 horas (o de comienzo indeterminado)

Cuando no se puede establecer con seguridad el momento de inicio de la FA, se debe actuar como si la arritmia tuviese un antigüedad superior a 48 horas; por lo tanto, se debe anticoagular por vía oral con antagonistas de la vitamina K para mantener una RIN de 2-3 durante un lapso mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión y 4 semanas después de ésta (independientemente del score CHA2DS2-VASc y de que la cardioversión sea eléctrica o farmacológica).

Actualmente, existen otras opciones para la prevención de accidentes embólicos, que no requieren control de la RIN. Así, la anticoagulación con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán es razonable durante al menos las 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión.<sup>4</sup>

En los pacientes estables, el control de la respuesta ventricular por vía oral puede llevarse a cabo con digital, bloqueantes  $\beta$  o antagonistas del calcio. Dichos fármacos resultan seguros durante el lapso que media entre la indicación de la anticoagulación oral y la cardioversión, ya que no aumentan las chances de recuperación del ritmo sinusal cuando aún no se ha mantenido una RIN adecuada durante un mínimo de 3 semanas. Por el contrario, no es conveniente administrar flecainida, propafenona, sotalol ni amiodarona para controlar la respuesta ventricular hasta que el paciente se encuentre en condiciones apropiadas para una cardioversión.

Cuando se debe elegir entre la cardioversión eléctrica y la farmacológica, ante todo debe recordarse que no hay diferencias entre ambas opciones en relación con el riesgo embólico, por lo que se aplican las mismas recomendaciones respecto de la anticoagulación. La cardioversión eléctrica con onda bifásica es más efectiva que la cardioversión farmacológica. Por su parte, la administración de fármacos no requiere anestesia ni sedación consciente, pero se asocia con mayor riesgo de proarritmia (incluida la taquicardia ventricular de tipo “torsade des pointes”).

### Cardioversión eléctrica

La efectividad de la cardioversión eléctrica es inversamente proporcional al diámetro auricular, la impedancia transtorácica y el tiempo de evolución de la FA.<sup>18,19</sup> Precisamente, para permitir una intervención más temprana y reducir el remodelado auricular, una opción atractiva consiste en la realización de un ecocardiograma transesofágico para excluir la presencia de trombos en la aurícula izquierda, con cardioversión eléctrica precedida por heparinización, tras lo cual se debe mantener la anticoagulación oral durante no menos de 4 semanas.<sup>20</sup> La utilización del ecocardiograma transesofágico para la cardioversión en pacientes con FA de más de 48 horas de evolución fue investigada en el estudio ACUTE (Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography),<sup>21</sup> que distribuyó en forma aleatorizada a 1222 pacientes con una FA de 13 días de duración media a estrategia convencional de anticoagulación con warfarina durante 3 semanas o a ecocardiograma transesofágico (para descartar la presencia



de trombos) y una breve anticoagulación con heparina o warfarina, con cardioversión eléctrica en ambos grupos. El punto final primario compuesto fue la ocurrencia de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio y embolia periférica. Entre el grupo tratado en forma convencional y el grupo sometido a cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico no hubo diferencias en la tasa de eventos embólicos (0,5 versus 0,8%, respectivamente). En cambio, en el segundo grupo hubo una tasa significativamente menor de accidentes hemorrágicos ( $p = 0,03$ ), menor intervalo hasta la cardioversión ( $3 \pm 5,6$  días versus  $30,6 \pm 10,6$  días;  $p < 0,001$ ) y mayor tasa de restauración del ritmo sinusal (71,1 versus 62,5%;  $p = 0,03$ ). En síntesis, si bien ambas estrategias no difirieron en relación con la prevención de accidentes embólicos, la cardioversión eléctrica guiada por ecocardiograma transesofágico permitió una conversión más temprana a ritmo sinusal con una menor tasa de eventos hemorrágicos.

De todas maneras, es importante destacar que, independientemente de la estrategia seleccionada para la conversión a ritmo sinusal, la anticoagulación debe mantenerse durante un mínimo de 4 semanas luego de la restauración del ritmo sinusal por los siguientes motivos: 1) el ecocardiograma transesofágico puede no haber detectado pequeños trombos antes de la cardioversión y su formación es menos probable en presencia de anticoagulación; 2) es más frecuente la recurrencia de episodios de FA dentro del mes poscardioversión; y 3) el “atontamiento” auricular luego de la conversión a ritmo sinusal (sea ésta espontánea, eléctrica o farmacológica) predispone a la formación de trombos. Por otra parte, antes de interrumpir la anticoagulación se deben descartar episodios de FA asintomática mediante monitoreo ambulatorio (con una duración mínima de 48 horas).

### Cardioversión farmacológica

En pacientes sin cardiopatía estructural, la cardioversión farmacológica alcanza su máxima efectividad dentro de los 7 días posteriores al inicio de la FA.<sup>22</sup> En las guías del American College of Cardiology, la American Heart Association y la Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) para el tratamiento de la FA, se incluye en la clase I (nivel de evidencia A) la administración de propafenona, flecainida, dofetilida e ibutilida.<sup>4</sup> La propafenona, perteneciente a la clase IC de la clasificación de Vaughan Williams, tiene un éxito del 56-83% luego de una dosis de 600 mg por vía oral.<sup>22</sup> En ausencia de cardiopatía estructural, una única dosis de flecainida de 300 mg por vía oral alcanza una tasa de reversión del 57-68% a las 2-4 horas y del 75-91% dentro de las 8 horas.<sup>23</sup> Ambos agentes (aunque es más común con flecainida) pueden provocar aleteo auricular con alta respuesta ventricular y deben evitarse en presencia de cardiopatía (en especial, con deterioro de la función ventricular), a lo que se agrega la restricción de la propafenona en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque en las guías también se recomienda la cardioversión farmacológica con dofetilida e ibutilida, dichos fármacos no están disponibles en nuestro medio.

La administración de amiodarona por vía oral es una opción razonable para la cardioversión farmacológica de la FA (clase IIa/A).<sup>4</sup>

La prescripción de una única dosis por vía oral de flecainida o propafenona fuera del ambiente hospitalario (“pill-in-the-pocket”) es incluida en las guías ya mencionadas en la clase IIa (evidencia B), siempre que previamente hayan sido demostradas su seguridad y eficacia bajo supervisión médica en pacientes con corazón estructuralmente sano y en ausencia de disfunción sinusal o del nódulo AV, bloqueos de rama, intervalo QT prolon-

gado o síndrome de Brugada. Antes de su ingestión, debe administrarse un bloqueante  $\beta$  o un antagonista del calcio (verapamilo o diltiazem) para prevenir una alta respuesta ventricular, si ocurriese un aleteo auricular.

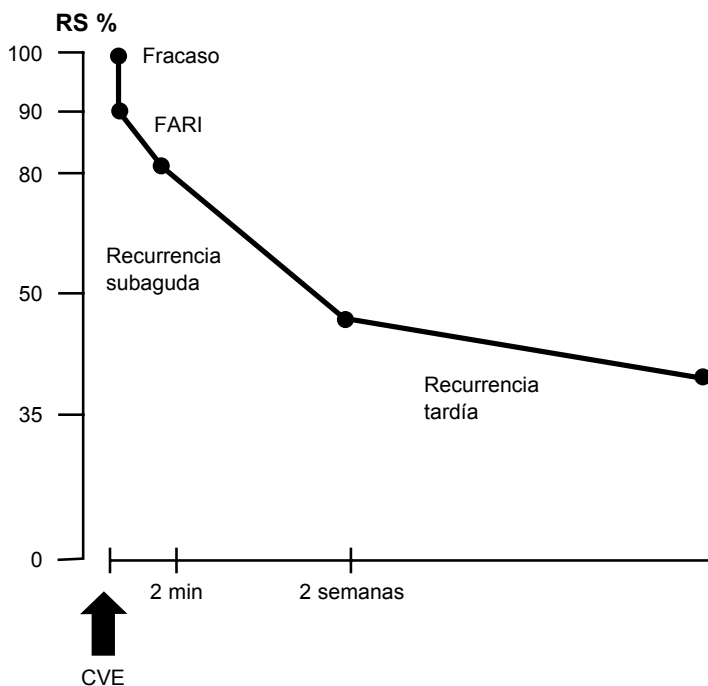
En los pacientes con cardiopatía, y en especial en aquellos con disfunción ventricular, la amiodarona constituye la opción más segura para la cardioversión farmacológica. La amiodarona tiene éxito en el 55-95% de los casos cuando se administra un bolo de carga de 150 mg en 10 minutos; luego, 1 mg/minuto por 6 horas; y por último, 0,5 mg/minuto por 18 horas.<sup>4</sup>

La digoxina no es superior al placebo para la reversión de la FA de reciente comienzo e inclusive puede perpetuar la arritmia al acortar la refractariedad auricular.<sup>24</sup> Por ello, debe limitarse su indicación para el control de la frecuencia cardíaca, en particular cuando existe disfunción ventricular.

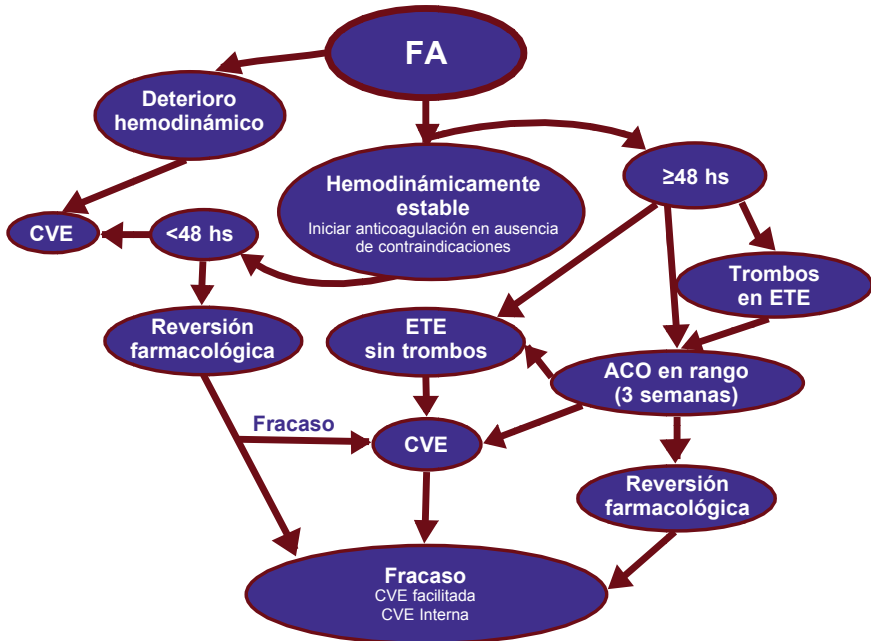
### Cardioversión eléctrica facilitada por fármacos antiarrítmicos

En los pacientes refractarios a la cardioversión, la asociación de drogas antiarrítmicas por vía oral puede facilitar la conversión a ritmo sinusal, prevenir la FA de recurrencia inmediata y suprimir la FA de recurrencia subaguda (fig. 4-3).<sup>25</sup> Se recomienda la administración de amiodarona, sotalol, propafenona o flecainida (las dos últimas asociadas con bloqueantes  $\beta$  porque, como se ha mencionado, pueden provocar un aleteo con conducción 1 a 1).

A manera de síntesis, en la figura 4-4 se muestra un diagrama de flujo para el tratamiento agudo de la FA.



**Figura 4-3.** Representación (en escala logarítmica) de las fallas en la cardioversión eléctrica. El tratamiento asociado con drogas antiarrítmicas puede facilitar la eficacia y reducir las recurrencias. CVE, cardioversión eléctrica; FARI, FA de recurrencia inmediata; RS, ritmo sinusal. Adaptada con autorización de la referencia 25.



**Figura 4-4.** Diagrama de flujo para el tratamiento agudo de la FA. ACO, anticoagulación; CVE, cardioversión eléctrica; ETE, ecocardiograma transesofágico.

### Referencias

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY y col. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31:2369.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R y col. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33:2719.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha y col. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; Aug. 27 [epub ahead of print].
4. January CT, Wann LS, Alpert JS y col. 2014 AHA/ACC/HRS guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014; 64:e1.
5. Dillon SM. Optical recordings in the rabbit heart show that defibrillation strength shocks prolong the duration of depolarization and the refractory period. Circ Res 1991; 69:842.
6. Hwang G-S, Tang L, Joung B y col. Superiority of biphasic over monophasic defibrillation shocks is attributable to less intracellular calcium transient heterogeneity. J Am Coll Cardiol 2008; 52:828.
7. Glover BM, Mc Cann CJ, Manoharan G y col. A pilot study of a low-tilt biphasic waveform for transvenous cardioversion of atrial fibrillation: improved efficacy compared with conventional capacitor-based waveform in patients. PACE 2008; 31:1020.
8. Boriani G, Biffi M, Silvestri P y col. Mechanisms of pain associated with internal defibrillation shocks: results of a randomized study of shock waveform. Heart Rhythm 2005; 2:708.
9. Dahl CF, Ewy GA, Warner ED y col. Myocardial necrosis from direct current countershock. Effect of paddle electrode size and time interval between discharges. Circulation 1974; 50:956.
10. Kaluski E, Blatt A, Leitman M y col. Atropine-facilitated electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 2009; 92:1119.
11. Kwok MH, Sheridan DJ y Paterson T. Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a metaanalysis. Heart 2007; 93:1433.
12. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ y col. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1986; 57:563.

13. Lemery R, Brugada P, Cheriex E y col. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; 60:1406.
14. Stiell IG, Clement CM, Brison RJ y col. Variation in management of recent-onset atrial fibrillation and flutter among academic hospital emergency departments. *Ann Emerg Med* 2011; 57:13.
15. Delle KG, Geppert A, Neunteufl T y col. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001; 29:1149.
16. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL y col. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:2268.
17. Michael JA, Stiell IG, Agarwal S y col. Cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33:379.
18. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD y col. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1498.
19. Dittrich HC, Erikson JS, Schneideman T y col. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of electric cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:193.
20. Black IW, Fatkin D, Sagar KB y col. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89:2509.
21. Klein AL, Grimm RA, Murray DR y col. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1411.
22. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:542.
23. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 87:121.
24. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA y col. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Ann Intern Med* 1987; 106:503.
25. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS y col. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84:147R.

# Control de la frecuencia cardíaca y mantenimiento del ritmo sinusal

*América Pérez, Oscar A. Pellizzón, José Luis Presta  
y Jorge González Zuelgaray*

De los ensayos clínicos diseñados para comparar las estrategias de control de la frecuencia y control del ritmo, el estudio AFFIRM, que incluyó a pacientes mayores de 65 años, no mostró diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la ocurrencia de accidente cerebrovascular (ACV).<sup>1</sup> El estudio RACE probó que el control de la frecuencia no era inferior al control del ritmo en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular.<sup>2</sup>

Por su parte, en el ensayo AF-CHF (Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure) no se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en las variables secundarias (mortalidad por cualquier causa, ACV y agravamiento de la insuficiencia cardíaca) entre pacientes con una fracción de eyección  $\leq 35\%$ , síntomas de insuficiencia cardíaca y antecedentes de fibrilación auricular (FA), asignados a control de la frecuencia o control del ritmo.<sup>3</sup>

### ¿Qué significa “frecuencia cardíaca controlada” en los pacientes con FA?

Una “frecuencia cardíaca controlada” es aquella que asegura un tiempo adecuado para el llenado ventricular. Un delicado equilibrio –en el marco de la elevada frecuencia de los impulsos auriculares, las influencias autonómicas y el fenómeno de conducción oculta– determina que la frecuencia ventricular difícilmente sea predecible. Así, valores de la frecuencia cardíaca peligrosamente elevados durante el ejercicio pueden normalizarse de manera espontánea en reposo, mientras que en otros casos la taquicardia es permanente, por citar sólo algunas situaciones que se observan en la clínica.

Por supuesto, una frecuencia ventricular que ocasiona sintomatología hace necesario su control. Si bien la desaparición de los síntomas constituye un objetivo terapéutico, no deja de ser un parámetro subjetivo. Una valoración más objetiva es posible a través del monitoreo Holter.

El control de la frecuencia ventricular debe considerarse en todos los pacientes con FA, aunque en muy pocos casos puede prescindirse de terapia específica con este fin. En el estudio AFFIRM, se estableció que el control de la frecuencia ventricular era adecuado cuando se registraba: a) un valor de 80-100 latidos/minuto en reposo durante 18 horas de monitorización ambulatoria, y b) hasta 110 latidos/minuto durante una caminata de 6 minutos.<sup>1</sup> En el estudio RACE, se consideró controlada la frecuencia cardíaca cuando era  $< 100$  latidos/minuto en reposo.<sup>2</sup> Sin embargo, la frecuencia de 80-100 latidos/minuto sólo se alcanzó en el 67% de los casos, en tanto que un control menos estricto (frecuencia  $< 110$  latidos/minuto) se logró en el 97,7% de los pacientes sin diferencias en la aparición de eventos adversos mayores ni en la frecuencia de los síntomas.<sup>4</sup>

Una frecuencia cardíaca persistentemente elevada puede provocar una taquimiocardiopatía,<sup>5</sup> que en general es reversible cuando se recuperan cifras normales.<sup>6</sup>

## Control farmacológico de la frecuencia ventricular

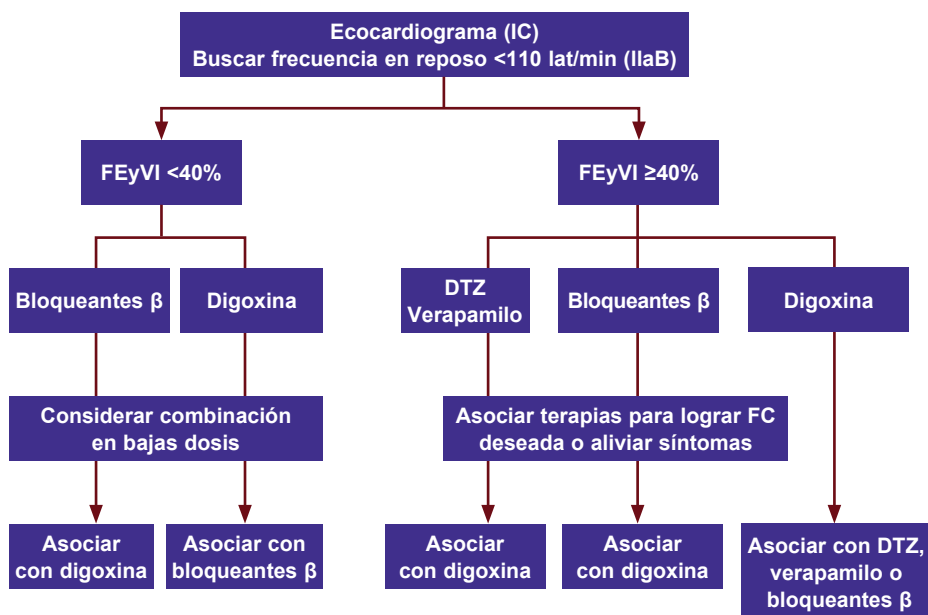
Los determinantes más importantes de la frecuencia ventricular durante la FA son la conducción y la refractariedad del nódulo AV y el tono autonómico. A mayor duración del período refractario funcional del nódulo AV corresponde una menor respuesta ventricular, por lo que los agentes que prolongan la refractariedad están indicados para controlar la frecuencia cardíaca. En los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, no se deben utilizar digital, bloqueantes  $\beta$  ni antagonistas del calcio debido al riesgo de aceleración de la respuesta ventricular mediada por el haz anómalo, con el consiguiente riesgo de fibrilación ventricular.

En nuestra experiencia, las drogas logran controlar la frecuencia cardíaca en 4 de cada 5 pacientes con FA, lo que no implica que estén exentas de efectos adversos sobre la función ventricular, la función sinusal (en pacientes con FA paroxística) o la conducción AV, en especial en individuos de edad avanzada.

Las guías europeas de 2016 proponen el esquema para el control de la frecuencia cardíaca que se muestra en la figura 5-1.<sup>7</sup>

### Bloqueantes $\beta$

En el estudio AFFIRM, los bloqueantes  $\beta$  se emplearon con éxito en el 70% de los pacientes.<sup>1</sup> Un metaanálisis de 10 estudios con 18.254 pacientes mostró que los bloqueantes  $\beta$  se asocia-



**Figura 5-1.** Diagrama de flujo para el control de la frecuencia cardíaca según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología. Se han eliminado los fármacos no disponibles en nuestro medio. DTZ, diltiazem; FC, frecuencia cardíaca. Adaptada con autorización de la referencia 7.



ron a una disminución de la mortalidad en los individuos con insuficiencia cardíaca y ritmo de base sinusal, pero no en aquellos cuyo ritmo de base era la FA, lo que sugiere que estos fármacos no deberían ser considerados la terapia estándar para el control de la frecuencia cardíaca cuando la FA está asociada con insuficiencia cardíaca.<sup>8</sup>

## Antagonistas del calcio

Los bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos comparten algunas propiedades electrofisiológicas con los bloqueantes  $\beta$  en relación con la conducción AV,<sup>9</sup> pero tienen escasa o nula acción antiadrenérgica, a lo que se suma el efecto inotrópico negativo.

Se considera que los antagonistas del calcio constituyen una alternativa para el tratamiento por largo plazo de los pacientes con función sistólica conservada y enfermedad respiratoria crónica. Así, un subestudio del ensayo noruego RATAF (RATE control in Atrial Fibrillation) comparó los efectos del verapamilo, el diltiazem, el metoprolol y el carvedilol (todos en una única toma diaria por vía oral) en 60 pacientes de ambos sexos con FA permanente y función ventricular conservada en ausencia de digital. Los antagonistas del calcio no redujeron la capacidad de ejercicio, en comparación con los bloqueantes  $\beta$  ( $p < 0,001$ ) y, además, disminuyeron los niveles del factor natriurético auricular de tipo B, los que en cambio aumentaron con los bloqueantes  $\beta$  ( $p < 0,05$ ).<sup>10</sup>

## Digoxina

Su indicación ha generado controversias debido a reportes acerca de un incremento de la mortalidad asociado con su administración.<sup>11</sup> Un subestudio del AFFIRM reportó que entre los fallecidos por cualquier causa había mayor proporción (41%) de pacientes tratados con digoxina.<sup>12</sup> Por otra parte, ya el estudio de Estocolmo (SCAF) había detectado que la población más anciana y frágil era la mayoritariamente tratada con digoxina.<sup>13</sup>

En seguimientos por largo plazo, el efecto parece ser más neutro. En el estudio prospectivo español AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza area), en el que participaron centros de atención primaria, no se detectaron diferencias significativas en la sobrevida ni la tasa de hospitalización entre los pacientes sin insuficiencia cardíaca tratados con digoxina o bloqueantes  $\beta$ . En cambio, hubo mayor mortalidad cuando se administraron ambos fármacos de forma conjunta. No se constató asociación de la digoxina con mortalidad por cualquier causa ni con internaciones por causas cardiovasculares o por cualquier causa.<sup>14</sup> Sin embargo, en un análisis *post-hoc* del estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), el que incluyó a 937 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en el ECG tanto con FA preexistente (134 casos) como con la arritmia diagnosticada en el seguimiento (803 individuos), la digoxina no fue un predictor estadísticamente significativo de mortalidad.<sup>15</sup> Estos hallazgos sugieren que factores diferentes al uso de la digoxina pueden explicar el incremento de la mortalidad encontrado por otros autores.

La digoxina no es un fármaco de primera línea para el control de la frecuencia ventricular en los pacientes con FA, a excepción de los individuos con insuficiencia cardíaca o inmobilizados de forma crónica. Cuando se administra por vía intravenosa puede reducir la frecuencia ventricular en reposo, aunque se debe aguardar no menos de 60 minutos para obtener el efecto buscado. La eficacia se reduce ante el aumento del tono adrenérgico y, en estudios aleatorizados, no se ha comprobado su superioridad respecto del placebo para la conversión a ritmo sinusal.<sup>16</sup> En los casos de FA de comienzo reciente, la digoxina sólo tiene un efecto transitorio, probablemente mediado por un aumento del tono vagal sobre la conducción

nodal. El efecto de la digoxina es limitado en presencia de FA paroxística, aunque resulta aceptable con FA persistente y, en especial, si hay disfunción sistólica.

Durante la FA, la digoxina no asociada con otros fármacos bradicardizantes puede reducir la frecuencia ventricular en reposo, lo que no ocurre durante el ejercicio. Además de los efectos adversos relacionados con la administración de digital, deben tenerse en cuenta las interacciones medicamentosas entre la digoxina y otros fármacos como los antagonistas del calcio, la propafenona, la amiodarona o los anticoagulantes. En la medida de lo posible, se debe evitar la indicación de digoxina a pacientes muy añosos y con deterioro de la función renal.

## Amiodarona

La amiodarona, además de ser una alternativa para el control de la frecuencia ventricular durante la FA ante la ineficacia de otros fármacos, es bien tolerada hemodinámicamente cuando se dosifica con prudencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Si bien son conocidos sus efectos colaterales, un adecuado control semestral ayuda a prevenirlos con efectividad (cuadro 5-1).

**Cuadro 5-1. Controles para prevenir los efectos colaterales de la amiodarona**

- RX de tórax
- Hepatograma
- Dosaje de hormonas tiroideas
- Examen funcional respiratorio (si fuese posible, con prueba de difusión de CO corregido según la hemoglobina)
- Examen oftalmológico con lámpara de hendidura

## Asociación de fármacos para controlar la respuesta ventricular

La combinación de digoxina y bloqueantes  $\beta$  es muy utilizada por sus efectos sinérgicos sobre el nódulo AV: el control de la frecuencia ventricular en reposo —aportado por la digital— es complementado por el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante el ejercicio.

## Control no farmacológico de la frecuencia ventricular

### Ablación del nódulo AV

La ablación del nódulo AV y el implante de un marcapasos definitivo constituye una estrategia beneficiosa para controlar la respuesta ventricular en pacientes seleccionados de manera cuidadosa. Un metaanálisis permitió concluir que esta opción mejora significativamente la sintomatología y reduce la necesidad de fármacos en los casos de FA tanto paroxística como permanente.<sup>17</sup>

En el estudio Ablate and Pace, pacientes con FA refractaria mostraron una significativa mejoría en la calidad de vida, así como en la capacidad de ejercicio y la función ventricular al año del procedimiento.<sup>18</sup> Probablemente, algunos pacientes sin mejoría posablación de la función ventricular tuviesen una cardiopatía preexistente.

Sin embargo, después de la ablación del nódulo AV, se ha reportado la ocurrencia de casos fatales, incluidas muertes súbitas.<sup>19</sup> Aunque la relación causal entre el procedimiento y la muerte súbita aún es motivo de controversia, podría resultar proarrítmico el pasaje abrupto de una frecuencia elevada a una frecuencia de estimulación de 60 latidos/minuto posimplan-

te del marcapasos (bradicardia relativa).<sup>20</sup> Por eso, es conveniente programar la frecuencia mínima de marcapaseo a 90 latidos/minuto posablación y reducir la frecuencia a razón de 10 latidos cada mes hasta alcanzar la frecuencia mínima de 60 latidos/minuto.<sup>21</sup> Asimismo, es recomendable –a menos que clínicamente no resulte posible– implantar el marcapasos y llevar a cabo la ablación del nódulo AV recién a las 6-8 semanas, cuando se alcanzan los umbrales de estimulación crónicos. Esto previene las situaciones de difícil resolución que suceden cuando la conducción se elimina en primer término y, al realizar el implante, hay dificultades con los accesos o la estabilidad de los catéteres.

Al margen de sus claros beneficios, la ablación del nódulo AV incluye desventajas tales como la necesidad de anticoagulación permanente, la dependencia del marcapasos y los efectos deletéreos del bloqueo de rama izquierda artificial, causado por la estimulación del ventrículo derecho. Por lo tanto, esta opción se considera indicada sólo cuando hay persistencia de sintomatología significativa, a pesar de la terapia farmacológica optimizada, o cuando hay signos clínicos que sugieren una taquimiocardiopatía.

## Mantenimiento del ritmo sinusal

Ninguno de los estudios clínicos que confrontaron estrategias de control de la frecuencia versus control del ritmo ha demostrado el beneficio sobre la mortalidad que se esperaba de esta última opción. La información del estudio RACE muestra que la cardiopatía subyacente tiene más impacto en el pronóstico que la propia FA.<sup>2</sup>

Los fármacos antiarrítmicos constituyen la opción terapéutica inicial para la conversión a ritmo sinusal y para su mantenimiento (tabla 5-1). También es relativamente frecuente la administración de drogas antiarrítmicas en las primeras semanas o meses que siguen a una ablación por catéter de la FA.

La recurrencia de FA se redujo un 30-50% en pacientes tratados durante 1 año con drogas antiarrítmicas, en comparación con los controles no tratados, y la *amiodarona* resultó la más efectiva.<sup>22</sup> El estudio SAFE-T (Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial) incluyó a 665 pacientes con FA persistente que recibieron de forma aleatorizada amiodarona, sotalol o placebo, con un seguimiento de 1-4,5 años.<sup>23</sup> La mediana de tiempo hasta la recurrencia de la FA fue de 809 días, 209 días y 13 días con amiodarona, sotalol y placebo, respectivamente (amiodarona versus sotalol y versus placebo:  $p < 0,001$ ; sotalol versus placebo:  $p < 0,001$ ). Se observó mayor incidencia de sangrado menor en el grupo amiodarona, posiblemente por su interacción con la warfarina.

En un análisis del estudio CHF-STAT (Veterans Affairs Congestive Heart Failure: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy), se observó que la amiodarona facilitó la conver-

**Tabla 5-1. Dosis y efectos adversos de las drogas actualmente utilizadas para el mantenimiento del ritmo sinusal**

Droga	Dosis diaria	Efectos adversos
Amiodarona	200-400 mg	Fotosensibilidad, toxicidad pulmonar, disfunción tiroidea, polineuropatía, bradicardia, hepatotoxicidad, torsade des pointes
Flecainida	100-300 mg	TV, ICC, conversión a AA con conducción 1:1
Propafenona	450-900 mg	TV, ICC, conversión a AA con conducción 1:1, exacerbación de EPOC, broncoespasmo
Sotalol	160/320 mg	Torsade des pointes, ICC, bradicardia, efectos bloqueantes $\beta$

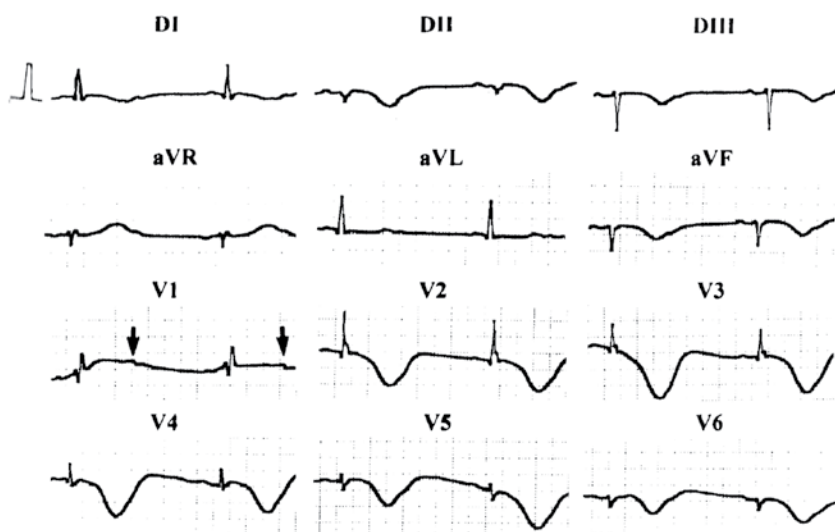
AA, aleteo auricular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; TV, taquicardia ventricular.

sión a ritmo sinusal y su mantenimiento en pacientes con disfunción sistólica.<sup>24</sup> Además, el grupo en el que se logró mantener el ritmo sinusal tuvo una menor mortalidad. Sin embargo, un subestudio del ensayo SCD-HeFT comprobó un aumento significativo de la mortalidad por insuficiencia cardíaca en pacientes en clase III (NYHA) tratados con amiodarona y con una distancia recorrida inferior a 288 metros en la caminata de 6 minutos.<sup>25</sup>

El riesgo de proarritmia ventricular es notablemente bajo con la amiodarona, a menos que haya asociación con isquemia o alteraciones electrolíticas. La figura 5-2 muestra un intervalo QT sumamente prolongado en una paciente tratada con amiodarona de forma crónica, el cual ocasionaba un seudobloqueo AV 2 a 1, aunque en ningún momento el monitoreo prolongado mostró arritmia ventricular.

Las limitaciones para el uso de la amiodarona, fundamentalmente por sus efectos adversos extracardíacos, impulsaron la búsqueda de una nueva droga que pudiera reemplazarla. El fármaco más estudiado fue la *dronedarona* (no disponible en nuestro medio), que resulta de excluir el compuesto yodina (que podría ser responsable de los efectos indeseables) de la amiodarona. La dronedarona inhibe las corrientes de potasio, sodio y calcio, tiene efectos bloqueantes  $\alpha$  y  $\beta$ , prolonga la duración de los potenciales de acción auricular y ventricular y no presenta significativa dependencia de uso reversa. Su vida media es de 24 horas y tiene escasa acumulación tisular.

Diferentes ensayos clínicos en fase III compararon la dronedarona con placebo, excepto el DYONISOS, que la evaluó de forma comparativa con la amiodarona. El ANDROMEDA fue diseñado para evaluar la hipótesis de una seguridad de la dronedarona que incluso pudiera superar a la seguridad conocida de la amiodarona en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo. Sin embargo, fue interrumpido precozmente debido a un incremento de la mortalidad.<sup>26</sup> Los estudios EURIDIS y ADONIS, publicados simultáneamente,<sup>27</sup> demostraron la eficacia de la dronedarona contra



**Figura 5-2.** Seudobloqueo 2:1 durante prolongación del intervalo QT en una paciente bajo tratamiento con amiodarona. Las flechas señalan las ondas P bloqueadas.

placebo en pacientes con FA o aleteo auricular paroxístico o persistente y, como único efecto adverso significativo, documentaron aumento de los niveles de creatinina ( $p = 0,004$ ).

La aprobación del fármaco por parte de la Food and Drug Administration de Estados Unidos se basó principalmente en el estudio ATHENA, el cual incluyó a pacientes con FA y aleteo y factores de riesgo adicionales para eventos cardiovasculares mayores.<sup>28</sup> Si bien se comprobó una menor incidencia del punto final primario compuesto por hospitalizaciones cardiovasculares o muerte ( $p < 0,001$ ), esto se debió al menor número de internaciones de más de 12 horas, que en muchos casos podrían haberse evitado con una cardioversión eléctrica seguida por el alta. En realidad, este ensayo sólo demostró las menores recurrencias de FA y aleteo con la administración de dronedarona (lo que de todas maneras ya había sido demostrado con otros fármacos). En cambio, en el estudio DYONISOS, al comparar la dronedarona y la amiodarona, no se pudo probar que una supuesta mejor tolerancia a la primera fuera suficiente para compensar la mayor potencia antiarrítmica de la amiodarona.<sup>29</sup>

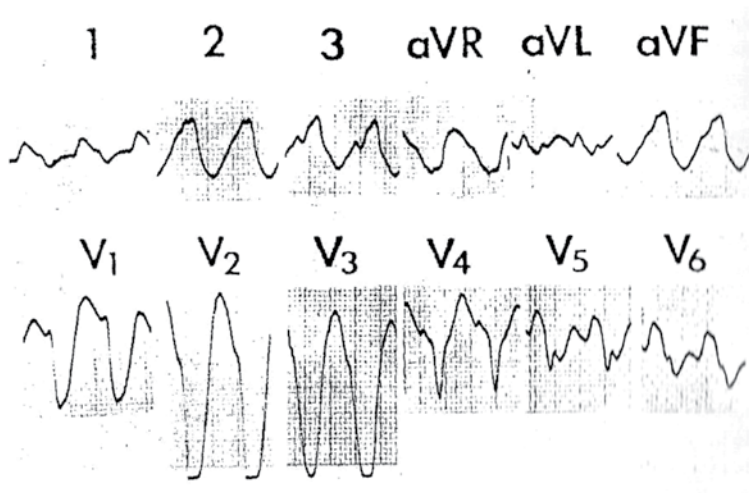
Dos ensayos aleatorizados se llevaron a cabo en pacientes con FA permanente. El ERATO demostró el efecto de la dronedarona en la reducción de la frecuencia cardíaca, pero no la comparó con agentes tradicionalmente empleados con este fin como la digoxina, los antagonistas del calcio o los bloqueantes  $\beta$ .<sup>30</sup> El PALLAS, que incluyó a pacientes con aleteo/FA permanentes y alto riesgo de padecer eventos vasculares, fue interrumpido precozmente por razones de seguridad cuando se habían distribuido de forma aleatoria 3236 de los 10.000 pacientes que se proyectaba ingresar.<sup>31</sup> Esta información –hasta que se disponga de mayores certezas– limita el uso de la dronedarona a sujetos sin factores de riesgo cardiovascular y sin cardiopatía estructural.

El *sotalol* es un bloqueante  $\beta$  no selectivo con efectos de clase 3, que resulta útil para mantener el ritmo sinusal, y además puede enlentecer la conducción nodal durante episodios de FA (que resulta, así, mejor tolerada).<sup>23</sup> Prolonga el intervalo QT, por lo cual al inicio del tratamiento es necesario controlar la duración del QTc con minuciosidad, predispone a taquicardia ventricular de tipo torsade des pointes y no se debe administrar en presencia de insuficiencia cardíaca.<sup>32</sup>

La *dofetilida* (no disponible en nuestro medio) es un fármaco de clase 3, que inhibe selectivamente las corrientes rectificadoras demoradas de potasio. Ejerce su acción electrofisiológica a través de la prolongación de la repolarización ventricular. El intervalo QTc se prolonga de una manera lineal y es dependiente de la dosis. En el estudio DIAMOND-AF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide), se analizaron 506 pacientes con insuficiencia cardíaca y FA o aleteo auricular. Al final del ensayo, el 79% de los pacientes tratados con dofetilida tenían ritmo sinusal, en comparación con el 42% del grupo placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>33</sup> Debe tenerse en cuenta el riesgo proarrítmico de la dofetilida en relación con la prolongación del intervalo QT.

Las drogas de clase 1C son seguras y eficaces para mantener el ritmo sinusal en pacientes sin cardiopatía.<sup>34,35</sup> Es importante recordar que estos agentes pueden convertir una FA en aleteo auricular con conducción AV 1:1 y complejos QRS anchos, lo que simula una taquicardia ventricular. Por ello, deben administrarse junto con un bloqueante  $\beta$  o un antagonista del calcio.<sup>7</sup>

La *flecainida* puede provocar taquicardia ventricular incesante con complejos QRS extremadamente anchos y deterioro hemodinámico (fig. 5-3). Por otra parte, debido al efecto inotrópico negativo y su potencialidad proarrítmica, este fármaco está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.<sup>36</sup> La *propafenona* se caracteriza por sus efectos adversos sobre el tracto digestivo y no se debe administrar en presencia de



**Figura 5-3.** Taquicardia ventricular con complejos QRS extremadamente anchos en un paciente intoxicado con flecainida.

grave enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Si existen trastornos de la conducción intra-ventricular, la administración de flecainida o propafenona debe ser monitorizada al inicio del tratamiento y, ante un incremento de la duración del complejo QRS >25% en relación con el valor basal, se recomienda suspender el tratamiento para prevenir la proarritmia.

Por último, la *quinidina* prácticamente se ha dejado de usar debido a una inadecuada relación riesgo-beneficio. Si bien es eficaz para mantener el ritmo sinusal, se ha comprobado que aumenta la mortalidad, muy probablemente debido a proarritmia ventricular por prolongación del intervalo QT.<sup>37</sup> Sin perjuicio de lo expuesto, en presencia de síndrome de Brugada y fibrilación ventricular recurrente, el control de las crisis de FA con isoproterenol y quinidina permite avizorar la revalorización de este fármaco en la clínica.<sup>38</sup>

## Nuevas drogas o nuevas indicaciones

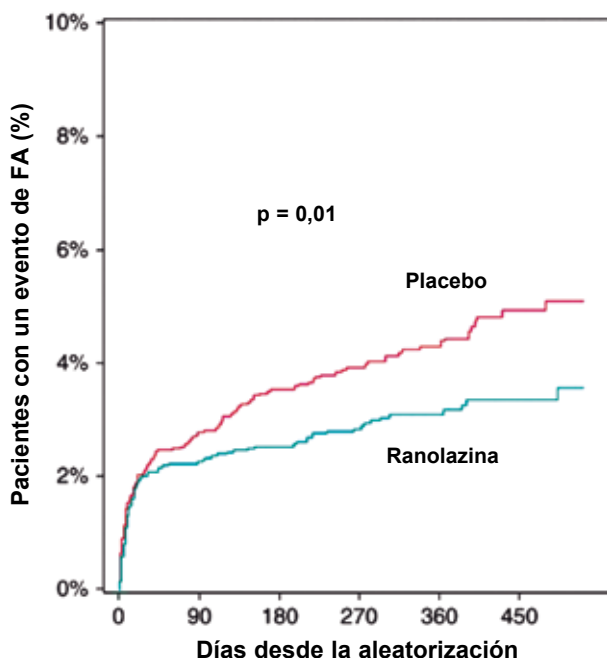
Aunque poco debería esperarse de la *ivabradina* en relación con la FA, ya que su acción se ejerce sobre la corriente marcapasos (If) del nódulo sinusal, se han publicado los hallazgos de investigaciones en las que se utilizó la técnica de patch-clamp en miocardiocitos de vena pulmonar de conejo, los cuales demuestran una disminución de la corriente Ica-L con menor concentración de calcio intracelular. Esto podría inhibir la actividad ectópica en las venas pulmonares, que son un importante gatillo de la FA.<sup>39</sup> Asimismo, en experiencias in vitro con aurícula izquierda canina, se constató la relación de la ivabradina con la prolongación del período refractario efectivo y el acortamiento de la duración de FA inducida mediante marcapaseo auricular rápido, además de menor inducibilidad de la arritmia.<sup>40</sup> De todas maneras, se trata de evidencias experimentales y la información clínica correspondiente a un metaanálisis de 11 estudios indica que la ivabradina aumenta un 15% la incidencia de FA en comparación con los controles.<sup>41</sup>

En un subanálisis del ensayo MERLIN-TIMI 36, que incluyó a pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST, se comprobó una reducción significativa versus placebo ( $p = 0,01$ ) en la incidencia de la arritmia durante 1 año con *ranolazina*, antianginoso

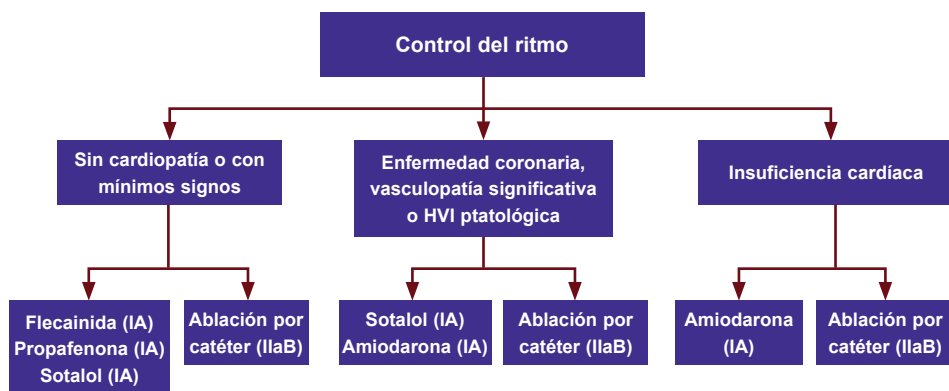


con propiedades antiarrítmicas debido a su efecto inhibitor de INa con prolongación de la refractariedad posrepolarización en la aurícula (fig. 5-4).<sup>42</sup>

En resumen, la selección de un fármaco antiarrítmico está determinada por la presencia o ausencia de cardiopatía y se lleva a cabo en la actualidad teniendo en cuenta ante todo la seguridad del fármaco en cada caso individual. En la figura 5-5, se reproducen las recomendaciones de las guías europeas de 2016 para el manejo de la FA.<sup>7</sup>



**Figura 5-4.** Esquema comparativo del efecto de la ranolazina para la prevención de la FA. Adaptada con autorización de la referencia 42.



**Figura 5-5.** Diagrama de flujo recomendado por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología. Se han eliminado los fármacos no disponibles en nuestro medio. HVI, hipertrofia ventricular izquierda. Adaptada con autorización de la referencia 7.

## Referencias

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP y col. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825.
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA y col. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834.
3. Roy D, Talajic M, Nattel S y col. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667.
4. Van Gelder IG, Groenveld HF, Crijns HJM y col., for the RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363.
5. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L y col. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004; 110:247.
6. Lemery R, Brugada P, Cheriex E y col. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; 60:1406.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha y col. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; Aug. 27 [epub ahead of print].
8. Kotecha D, Holmes J, Krum H y col. del Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of betablockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235.
9. Sandberg F, Corino VD, Mainardi LT y col. Non-invasive assessment of the effect of beta blockers and calcium channel blockers on the AV node during permanent atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2015; 48:861.
10. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH y col. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35:517.
11. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B y col. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:959.
12. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P y col. Increased mortality among patients taking digoxin - analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2012; 27:1.
13. Friberg L, Hammar N y Resenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Heart* 2010; 96:275.
14. Rodríguez-Mañero M, Otero-Raviña F, García-Seara J y col. Seguimiento clínico de una muestra contemporánea de pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con digoxina: resultados del estudio AFBAR. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67:890.
15. Okin PM, Hille DA, Wachtell K y col. Digoxin use and risk of mortality in hypertensive patients with atrial fibrillation. *J Hypertens* 2015; 33:1480.
16. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P y col. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997; 18:643.
17. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN y col. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Circulation* 2000; 101:1138.
18. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M y col. The Ablate and Pace Trial: A prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2:121.
19. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G y col. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991; 84:1924.
20. Nowinski K, Gadler F, Jensen-Urtad M y col. Transient proarrhythmic state following atrioventricular junction radiofrequency ablation. *PACE* 2002; 25:291.
21. Wang RX, Lee HC, Hodge DO y col. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10:696.
22. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA y col. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:719.
23. Singh BN, Singh SN, Reda DJ y col. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352:1861.
24. Vassallo P y Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298:1312.
25. Fishbein DP, Hellkamp AS, Mark DB y col. Use of the 6-min walk distance to identify variations in treatment benefits from implantable cardioverter-defibrillator and amiodarone: results from the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2560.

26. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ y col., for the Dronedaron Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2678.
27. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ y col. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357:987.
28. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M y col., for the ATHENA investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668.
29. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D y col. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:597.
30. Davy JM, Herold M, Hoglund C y col., for the ERATO Study Investigators. Dronedaron for the control of ventricular arrhythmias in permanent AF. *Am Heart J* 2008; 156:527.
31. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL y col., for the PALLAS investigators. Dronedaron in high risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:2268.
32. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H y col. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Lancet* 1996; 348:7.
33. Pedersen OD, Bagger H, Keller N y col. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function. *Circulation* 2001; 104:292.
34. Chimienti M, Cullen MT y Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: Report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 77:60a.
35. Meinertz T, Lip GYH, Lombardi F y col. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rhythmnorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90:1300.
36. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB y col. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324:781.
37. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J-F y col. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD005049.
38. Einbinder T, Lowenthal A y Fogelman R. Ventricular fibrillation storm in a child. *Europace* 2014; 16:1654.
39. Suenari K, Cheng CC, Chen YC y col. Effects of ivabradine on the pulmonary vein electrical activity and modulation of pacemaker currents and calcium homeostasis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:200.
40. Li YD, Ji YT, Zhou XH y col. Effects of ivabradine on cardiac electrophysiology in dogs with age-related atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2015; 21:1414.
41. Martin RIR, Pogoryelova O, Santibañez Koref M y col. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100:1506.
42. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR y col. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST segment acute coronary syndromes: results from the MERLIN TIMI-36 trial. *Europace* 2015; 17:32.

# Tratamiento farmacológico no tradicional

*Walter Reyes Caorsi*

## Introducción

---

El mantenimiento del ritmo sinusal es un objetivo clínicamente relevante en muchos pacientes con fibrilación auricular (FA). Algunos ensayos clínicos sugieren que, en determinadas poblaciones, una estrategia de control de la frecuencia sería clínicamente comparable al intento de mantener el ritmo sinusal.<sup>1,2</sup> Sin embargo, datos epidemiológicos demuestran que esta arritmia ocasiona un aumento de la morbilidad y también de la mortalidad.<sup>3-6</sup>

El mantenimiento del ritmo sinusal por medio del uso de las denominadas drogas antiarrítmicas ha tenido resultados desalentadores, ya sea por su escasa eficacia o por su toxicidad.<sup>7</sup> Dado que la génesis de esta arritmia es compleja y multifactorial, no resulta sorprendente el fracaso de los agentes que sólo modifican ciertas características electrofisiológicas del miocardio auricular.

En los últimos años, se ha desarrollado un enfoque terapéutico farmacológico y no farmacológico más racional, fundado en la fisiopatología de la FA, que complementa la aproximación tradicional. En este capítulo, analizaremos el tratamiento farmacológico no tradicional de la FA (lo que en la bibliografía anglosajona se conoce como “upstream therapy”), luego de realizar un breve repaso de los fundamentos fisiopatológicos de esta opción terapéutica.

## Sustrato para la aparición de la FA: remodelado

---

Los fenómenos involucrados en el proceso conocido como remodelado tienen un papel clave en la aparición y el mantenimiento de la FA. Kistler y colaboradores estudiaron las propiedades electrofisiológicas y electroanatómicas de la aurícula en tres grupos de pacientes (menores de 30 años, de entre 31 y 59 años y mayores de 60 años) y demostraron que la mayor edad determina el desarrollo de cambios anatómicos y estructurales debidos a fibrosis y modificaciones electrofisiológicas como disminución del voltaje, trastornos de la conducción intraauricular e incremento del tiempo de recuperación del nódulo sinusal.<sup>8</sup> Por otra parte, Sanders y colaboradores comprobaron la presencia de anomalías estructurales, como dilatación y presencia de áreas de cicatriz, en las aurículas de pacientes con insuficiencia cardíaca y observaron que la FA fue más fácilmente inducible y tuvo una mayor duración en tales pacientes que en los del grupo control.<sup>9</sup>

En síntesis, la edad y la existencia de cardiopatía provocan cambios anatómicos y electrofisiológicos que favorecen la aparición y el mantenimiento de la FA y se conocen como remodelado.

## Fisiopatología del mantenimiento de la FA

La propia FA genera modificaciones que tienden a perpetuarla, lo que hace clínicamente más difícil restaurar y mantener el ritmo sinusal a medida que aumenta la antigüedad de la arritmia.<sup>10</sup>

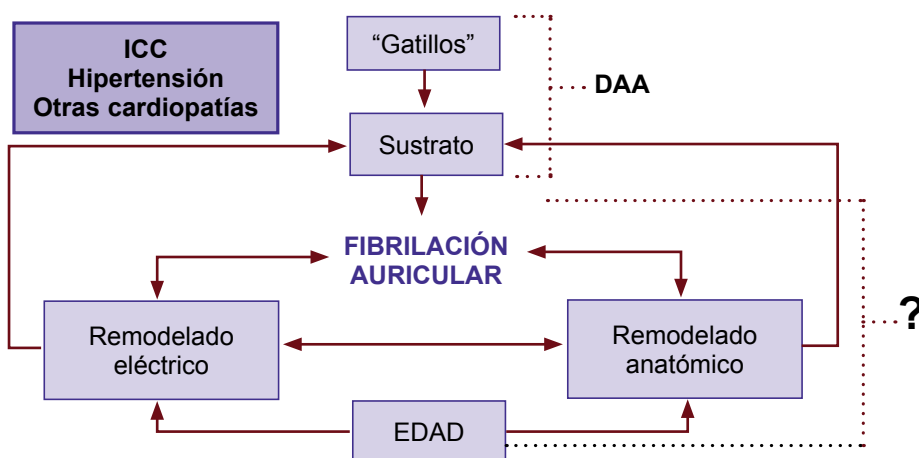
El remodelado inducido por la FA puede dividirse en diferentes etapas.<sup>11</sup> La primera o *remodelado eléctrico* tendría lugar durante las primeras 24-48 horas después del inicio de la FA y consiste fundamentalmente en alteraciones funcionales en los canales de calcio, que determinan una sobrecarga intracelular de dicho ion y la disminución de la duración del potencial de acción. La persistencia de la arritmia determina luego un *remodelado contráctil*, caracterizado por parálisis y alteraciones en la relajación, tras lo cual sobreviene el *remodelado estructural*, que se encuentra con FA persistente o permanente (fig. 6-1).

## Tratamiento antiarrítmico clásico

Las drogas antiarrítmicas son ampliamente utilizadas para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA. Sus objetivos son el control de los disparadores de la arritmia (usualmente, extrasístoles auriculares),<sup>12</sup> la modificación de las características electrofisiológicas del sustrato y la optimización del balance autonómico. Sin embargo, su efectividad habitualmente es limitada.<sup>7</sup> En este sentido, cabe preguntarse qué drogas podrían controlar los fenómenos de remodelado.

## Tratamiento antiarrítmico no tradicional: un enfoque fisiopatológico

Este enfoque comprende aquellos fármacos que, sin tener un efecto electrofisiológico directo, actúan sobre algunos mecanismos fisiopatológicos que determinan los procesos de remodelado eléctrico y anatómico, los cuales constituyen la base de la aparición y el mantenimiento de esta arritmia.



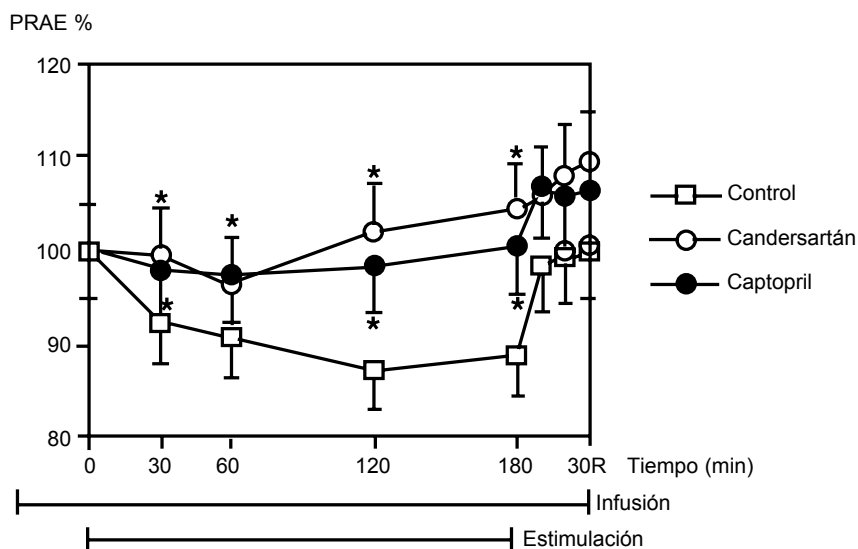
**Figura 6-1.** Fisiopatología de la FA. Los “gatillos” (habitualmente, extrasístoles auriculares que actúan sobre un sustrato susceptible) originan FA, ambos facilitados por la insuficiencia cardíaca, la hipertensión u otras anomalías estructurales o eléctricas. Por otro lado, la propia FA genera fenómenos de remodelado eléctrico y anatómico que la perpetúan. Las drogas antiarrítmicas intentan controlar los disparadores y modificar positivamente las propiedades electrofisiológicas del sustrato. DAA, drogas antiarrítmicas.

## Inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas de los receptores de angiotensina II

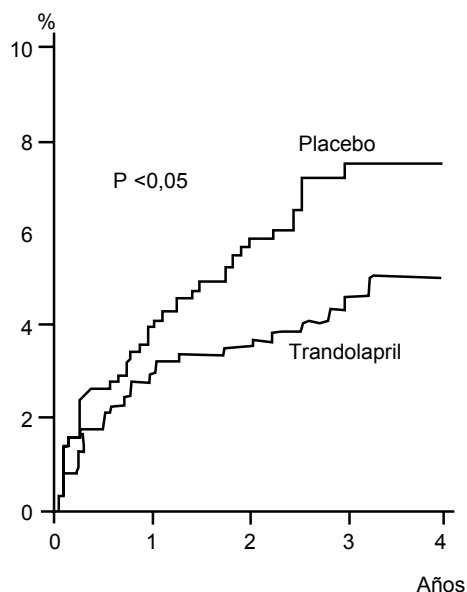
El sistema renina-angiotensina está involucrado en la génesis de la fibrosis miocárdica presente en cuadros con elevada incidencia de FA, como la cardiopatía hipertensiva, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio y las miocardiopatías. Nakashima y colaboradores demostraron que el uso de candesartán o captopril impidió el remodelado eléctrico inducido por estimulación auricular rápida y sostenida en corazones caninos (fig. 6-2).<sup>13</sup> La inhibición de los efectos de la angiotensina II evitó el acortamiento del período refractario auricular generado en el grupo control o en perros a los cuales se les administraba angiotensina. Por otra parte, en un modelo de insuficiencia cardíaca inducida en perros mediante estimulación ventricular rápida, Li y colaboradores pusieron en evidencia los mecanismos de remodelado anatómico (fibrosis intersticial) y eléctrico y demostraron el incremento de los niveles de angiotensina II en la aurícula enferma y su prevención a través de la inhibición de la enzima convertidora con enalapril.<sup>14</sup>

La primera evidencia clínica acerca del beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora en la prevención de la FA está constituida por el estudio TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Study) realizado con individuos que habían sufrido infarto de miocardio.<sup>15</sup> Los pacientes en la etapa posinfarto (1-7 días), en ritmo sinusal y con fracción de eyección  $\leq 36\%$  fueron asignados en forma aleatorizada a recibir trandolapril (790 pacientes) o placebo (787 pacientes). Luego de un seguimiento de 2 a 4 años, el inhibidor de la enzima convertidora se asoció con una reducción del riesgo relativo de padecer FA del 47% (fig. 6-3).

El Instituto de Cardiología de Montreal realizó un análisis retrospectivo, que incluyó 374 pacientes con insuficiencia cardíaca enrolados en el estudio SOLVD (Studies of Left



**Figura 6-2.** Demostración del efecto del candesartán (antagonista de los receptores de angiotensina) y el captopril (inhibidor de la enzima convertidora) en el remodelado eléctrico auricular, en un modelo canino. Ésta constituye la primera evidencia experimental del papel de la angiotensina II en el mecanismo de remodelado. PRAE, período refractario auricular efectivo. Reproducida con autorización de la referencia 13.



**Figura 6-3.** Curva de Kaplan-Meier, que muestra la incidencia de FA posinfarto en el estudio TRACE. Reproducida con autorización de la referencia 15.

Ventricular Dysfunction), de los cuales 186 fueron tratados con enalapril y 188 recibieron placebo. El tiempo promedio de seguimiento fue de 3 años, al cabo del cual 55 pacientes desarrollaron FA: 10 del grupo enalapril y 45 del grupo placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>16</sup>

El uso de estas drogas también ha sido reportado como efectivo en el mantenimiento del ritmo sinusal poscardioversión. Madrid y colaboradores seleccionaron pacientes con FA de más de 7 días de duración (media: 6 meses), de los cuales 75 recibieron amiodarona y 79 fueron tratados con la combinación de amiodarona e irbesartán.<sup>17</sup> Si no revertían con el tratamiento farmacológico eran sometidos a cardioversión eléctrica. Luego de 2 meses de seguimiento, la FA recurrió en 7 pacientes del grupo irbesartán y 19 pacientes que no recibieron dicho antagonista de los receptores de angiotensina. El análisis multivariado mostró que la única variable significativamente asociada con el mantenimiento del ritmo sinusal fue la ingesta de irbesartán, con una reducción del riesgo relativo del 65% (RR 0,35; IC 95%: 0,12-0,46;  $p = 0,018$ ). Al final del seguimiento (mediana: 254 días), permanecían en ritmo sinusal el 56% de los pacientes que sólo recibieron amiodarona versus el 80% de los tratados con amiodarona e irbesartán. Un estudio similar en el que se administró enalapril tuvo resultados semejantes, ya que luego de una mediana de seguimiento de 270 días, se observó ritmo sinusal en el 57% de los pacientes que recibieron amiodarona y el 74% de los que fueron tratados con amiodarona y enalapril ( $p = 0,021$ ).<sup>18</sup>

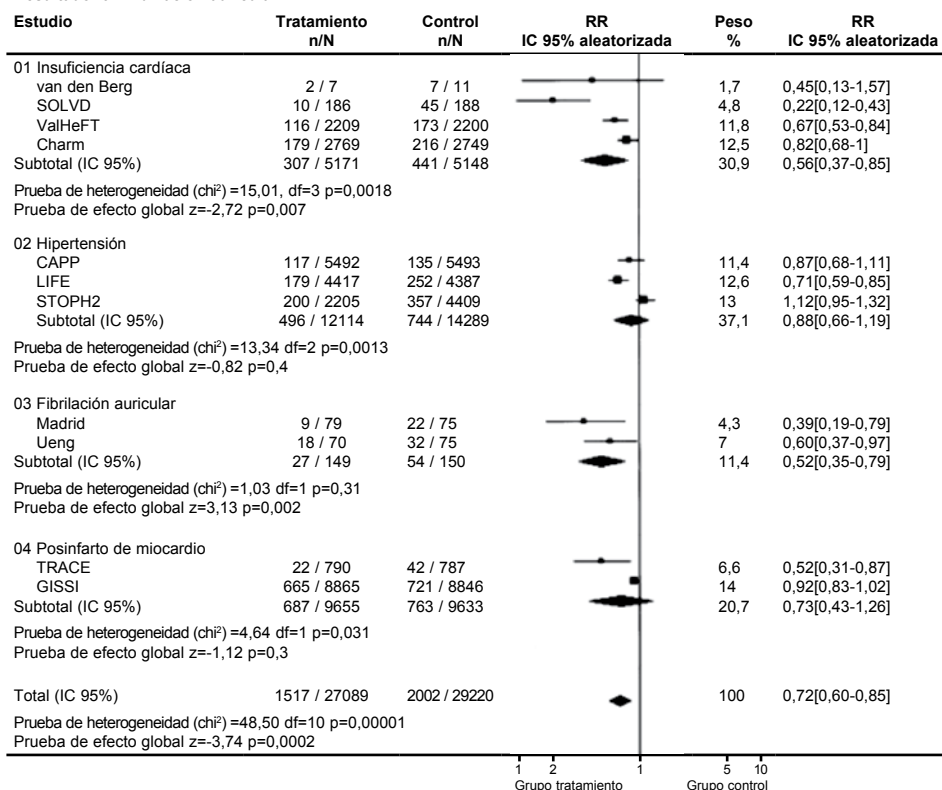
Diferentes metaanálisis han evaluado la utilidad de los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II para la prevención de la FA.<sup>19-22</sup> Healey y colaboradores analizaron los datos de 56.308 pacientes incluidos en 11 ensayos clínicos aleatorizados (4 con pacientes con insuficiencia cardíaca, 3 con pacientes hipertensos, 2 con pacientes poscardioversión y 2 con pacientes posinfarto). Globalmente,



ambos grupos de fármacos redujeron de manera similar la incidencia de FA un 28% ( $p = 0,0002$ ), con un efecto más marcado en presencia de disfunción ventricular izquierda (fig. 6-4).<sup>19</sup> Anand y colaboradores procesaron la información de 9 ensayos clínicos aleatorizados (4 con pacientes hipertensos, 3 con pacientes con disfunción ventricular y 2 con pacientes posinfarto).<sup>20</sup> Excluyeron los estudios con menos de 100 pacientes, aquellos con un seguimiento inferior a 6 meses y los que incluyeron pacientes con FA permanente. Sobre un total de 72.469 pacientes, se observó una “nueva” FA en 3738 a lo largo del seguimiento de 3,4 años/paciente. El uso de inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas de los receptores de angiotensina produjo una reducción del riesgo de FA del 18% (RR 0,82; IC 95%: 0,70-0,97). Cinco ensayos clínicos evaluaron el efecto sobre la prevención primaria de la FA, con una disminución del riesgo de FA del 39% (RR 0,61; IC 95%: 0,46-0,83). Esta reducción fue del 43% en los pacientes con insuficiencia cardíaca (RR 0,57; IC 95%: 0,37-0,89). Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en los pacientes con infarto previo o hipertensos; además, el efecto beneficioso se limitó a los inhibidores de la enzima convertidora, en tanto no fue significativo para los antagonistas de los receptores de la angiotensina.

**Comparación: 02 Efecto de los inhibidores de la enzima convertidora o los antagonistas de los receptores de angiotensina, en función de la indicación**

**Resultado: 01 Fibrilación auricular**



**Figura 6-4.** Metaanálisis acerca de la prevención de la FA con inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de los receptores de la angiotensina en diversas poblaciones de pacientes. Reproducida con autorización de la referencia 19.

Schneider y colaboradores publicaron en 2010 el análisis de 23 ensayos controlados y aleatorizados (11 de prevención primaria y 12 de prevención secundaria), que incluyeron en total 87.048 pacientes.<sup>21</sup> Aunque la inhibición del sistema renina-angiotensina produjo globalmente un efecto beneficioso (disminución del riesgo del 33%), el beneficio de la prevención primaria se concentró en los pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión, mientras que el de la prevención secundaria lo hizo en la población que, además, recibía drogas antiarrítmicas. Recientemente, un grupo de investigadores chinos publicó un nuevo metaanálisis de ensayos de prevención secundaria que incluyó 13.184 pacientes. La recurrencia de la FA fue globalmente menor en quienes recibían fármacos que actuaban sobre la angiotensina (OR 0,43; IC 95%: 0,32-0,56;  $p < 0,00001$ ), en especial cuando se administraban en asociación con fármacos antiarrítmicos.<sup>22</sup>

La principal limitación de esta información es que la gran mayoría de los ensayos incluidos en los metaanálisis no fueron diseñados específicamente para valorar la incidencia de FA en estas poblaciones, sino que se trata de reportes post-hoc de estudios con otros objetivos primarios. A esto se le suman las potenciales diferencias entre las distintas drogas y el uso concomitante de diversos agentes antiarrítmicos.

Un estudio poblacional realizado en Taiwán, en el período 2005-2010, que incluyó 47.862 pacientes hipertensos de la base de datos del Sistema Nacional de Salud, demostró que los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora tuvieron una menor incidencia de una nueva FA, en comparación con la población no tratada (OR 0,79; IC 95%: 0,65-0,97). Por el contrario, hubo una mayor incidencia de FA en los pacientes que recibían diuréticos.<sup>23</sup>

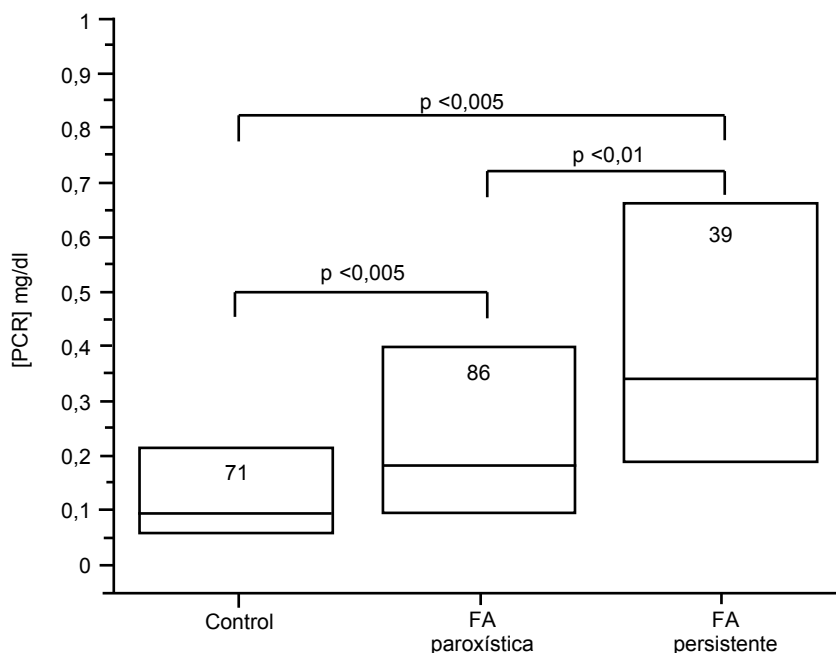
Un estudio similar del registro danés, realizado en el mismo período (2005-2010), coincide en que los inhibidores del sistema renina-angiotensina disminuyeron el riesgo de FA en comparación con los bloqueantes  $\beta$  y los diuréticos.<sup>24</sup>

En síntesis, las evidencias disponibles son prometedoras (en especial, respecto de la prevención primaria), pero no son suficientemente concluyentes para recomendar el uso clínico rutinario de estas drogas en la prevención de la FA, aunque con certeza ciertos grupos de pacientes se benefician con su utilización. La hipótesis debería motivar la realización de un ensayo clínico aleatorizado en gran escala, lo que es de difícil concreción, ya que estas drogas tienen indicación precisa en la mayoría de las poblaciones a incluir y, por lo tanto, no sería ética una asignación al azar.

## Estatinas

Las estatinas disminuyen la morbilidad, la mortalidad global y la muerte súbita cardíaca en pacientes con patología cardiovascular. Más allá de su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, la acción sobre la mortalidad podría deberse a un mecanismo electrofisiológico indirecto.<sup>25</sup> En este sentido, Albert y colaboradores demostraron la correlación entre los niveles de proteína C, un marcador inespecífico de inflamación, y la probabilidad de presentar un episodio de muerte súbita años más tarde.<sup>26</sup>

Estudios experimentales y clínicos sugieren que las estatinas ejercen un efecto protector en relación con la FA. En un modelo de pericarditis estéril, perros tratados con atorvastatina tuvieron menores niveles de proteína C, menor duración de la FA, un período refractario auricular más prolongado y un menor tiempo de conducción intraauricular, en comparación con el grupo control.<sup>27</sup> En el Estudio de Salud Cardiovascular, 5806 pacientes fueron seguidos durante  $6,9 \pm 1,6$  años (mediana: 7,8 años).<sup>28</sup> Los niveles de proteína C reactiva no sólo se asociaron con la presencia de FA, sino que también anticiparon el riesgo de desarrollo futuro de esta arritmia. Por otra parte, un estudio de casos con control mostró la asociación entre los niveles elevados de proteína C y las arritmias auriculares, así como su correlación positiva con la duración de la arritmia (fig. 6-5), lo que sugiere que un estado inflamatorio (de causa no aclarada) podría favorecer la persistencia de la FA.<sup>29</sup>



**Figura 6-5.** Niveles de proteína C en pacientes sin FA y con Fa paroxística y persistente. [PCR], concentración de proteína C reactiva. Reproducida con autorización de la referencia 29.

En pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable en ritmo sinusal, el uso de estatinas se vinculó con una menor incidencia de FA.<sup>30</sup> Un metaanálisis reciente evaluó la incidencia de FA en 193.839 pacientes coronarios, de los cuales 87.741 recibían estatinas: el uso de estas drogas se asoció con una reducción del 35% en la incidencia de una nueva FA (IC 95%: 0,57-0,74;  $p < 0,001$ ).<sup>31</sup>

La administración de estatinas también parece ser eficaz para la prevención de la FA en otros pacientes, como aquellos sometidos a una cardioversión eléctrica o una cirugía cardíaca y aquellos con enfermedad del nódulo sinusal. Así, en un análisis retrospectivo de 625 pacientes con FA de reciente comienzo, pertenecientes al registro canadiense de FA, la administración conjunta de estatinas y bloqueantes  $\beta$  se asoció con una reducción de las recidivas poscardioversión del 74%.<sup>32</sup> Sin embargo, en un estudio prospectivo y aleatorizado, en el que se utilizó pravastatina 3 semanas antes y 6 semanas después de la cardioversión eléctrica de una FA, no se hallaron diferencias en las recurrencias entre los pacientes tratados y el grupo control.<sup>33</sup> En cambio, las estatinas se asociaron con una menor incidencia de arritmias auriculares y FA en pacientes con disfunción sinoauricular a los que se les habían implantado marcapasos definitivos bicamerales.<sup>34</sup>

La frecuente observación de FA durante el posoperatorio de la cirugía cardíaca asociada con pericarditis también apoya la relación entre la arritmia y la presencia de inflamación. En el ensayo ARMYDA-3, la administración de atorvastatina (40 mg) durante la semana previa a la cirugía con circulación extracorpórea se relacionó con una disminución significativa de la FA posquirúrgica (35 versus 57%,  $p = 0,002$ ).<sup>35</sup>

Rezaei y colaboradores publicaron un metaanálisis de 12 estudios aleatorizados, los cuales incluyeron 1116 pacientes con ritmo sinusal que no recibían estatinas antes de la cirugía cardíaca (559 fueron tratados con estos agentes durante el posoperatorio y 557 no los recibieron).<sup>36</sup> La incidencia de FA posquirúrgica, los niveles de proteína C reactiva y los días de internación fueron menores en el grupo tratado.

Respecto de la administración de estatinas antes de la cirugía cardíaca, Khun y colaboradores revisaron ensayos clínicos aleatorizados que comparan la administración de estatinas versus placebo o ausencia de tratamiento profiláctico (la mayoría de los pacientes eran sometidos a cirugía de revascularización con bomba o sin ella). Globalmente, el uso previo de estatinas disminuyó la incidencia de FA posoperatoria (OR 0,54; IC 95%: 0,43-0,67;  $p < 0,01$ ). Esta y otras evidencias similares parecen establecer con certeza que el uso perioperatorio de estatinas (en especial, atorvastatina, la más utilizada), disminuye la incidencia de FA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca.<sup>38-40</sup>

### Antagonistas de la aldosterona

La aldosterona, a través del aumento del estrés oxidativo y los fenómenos inflamatorios, podría ser responsable de algunos de los efectos vasculares deletéreos inducidos por la angiotensina II.<sup>41</sup> Además, induce proliferación celular y fibrosis debidas al aumento de los receptores AT-1 y la expresión local de la enzima convertidora de la angiotensina.<sup>42</sup> Estos procesos han sido implicados en los fenómenos de remodelado concurrentes con la FA. En pacientes con FA persistente, se ha comprobado el aumento de los niveles de aldosterona, los que a su vez disminuyen con la restauración del ritmo sinusal.<sup>43</sup> La espironolactona redujo significativamente la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita en presencia de insuficiencia cardíaca, lo que sugiere un potencial efecto antiarrítmico.<sup>44</sup>

Recientemente, se publicó un metaanálisis de 3 ensayos clínicos aleatorizados y 2 estudios observacionales, con una población total de 3640 pacientes, acerca del efecto de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en la prevención de la FA,<sup>45</sup> el cual estableció que, fundamentalmente la eplerenona, redujo el riesgo relativo de FA en la insuficiencia cardíaca un 36%. En síntesis, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides podrían contribuir a prevenir la FA, aunque aún se carece de una evidencia categórica que avale su indicación.

### Omega 3

Los aceites de pescado tienen un efecto antiarrítmico por su acción estabilizadora de la membrana y sus efectos antiinflamatorios. Datos epidemiológicos sugieren el beneficio de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (n-3 PUFA) sobre la incidencia de FA, pero los datos clínicos aún son contradictorios. El Cardiovascular Health Study, un estudio poblacional prospectivo de cohorte acerca de los factores determinantes del riesgo cardiovascular en adultos mayores, analizó la relación entre el consumo de pescado y el riesgo de FA.<sup>46</sup> Tras un seguimiento de 12 años de 4815 adultos mayores de 65 años, determinó una correlación entre el consumo de atún u otros pescados no fritos y la menor incidencia de FA, beneficio que se mantuvo aún luego de ajustarlo a otras características demográficas y clínicas de la población (incluida la presencia de insuficiencia cardíaca o de infarto). Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por una investigación poblacional de similares características (el Rotterdam Study), ya que ésta no encontró diferencias significativas luego de 6 años de seguimiento.<sup>47</sup>

Aunque en los últimos años se llevaron a cabo diferentes ensayos clínicos aleatorizados para valorar la eficacia de los n-3 PUFA tanto en la prevención secundaria de la FA como

en la prevención primaria luego de la cirugía cardíaca, los resultados son controvertidos y no existen por el momento evidencias que avalen su empleo rutinario con estos fines.<sup>48</sup>

## Otras terapias

Los bloqueantes de los canales de calcio se indican habitualmente para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA. Acerca de su valor para la prevención de la FA a través de una disminución del remodelado eléctrico, la información disponible sobre el empleo del verapamilo es controvertida y varias de las evidencias favorables provienen de estudios en los que se administró en forma simultánea con otros antiarrítmicos.<sup>49</sup>

En un ensayo que excluyó a pacientes en el posoperatorio de una cirugía cardíaca, la administración de corticoides combinados con propafenona se asoció con una reducción de los niveles de proteína C reactiva y una menor incidencia de FA, en comparación con el placebo. Esto sugeriría la utilidad del tratamiento antiinflamatorio directo en los pacientes sin una causa inflamatoria manifiesta.<sup>50</sup>

El papel de los corticoides en la prevención de la FA poscirugía cardíaca fue valorado en un metaanálisis que incluyó 42 estudios clínicos aleatorizados, con un total de 7621 pacientes. Los glucocorticoides se asociaron con una menor incidencia de FA y un acortamiento de la estadía en terapia intensiva, sin aumento de la tasa de infecciones ni la mortalidad.<sup>51</sup> Sin embargo, Van Osch y colaboradores compararon el uso intraoperatorio de dexametasona y placebo en 4494 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y no encontraron una menor incidencia de FA globalmente ni en ninguno de los subgrupos analizados.<sup>52</sup>

Algunos estudios recientes sugieren que la colchicina podría ser útil en la prevención de FA posoperatoria,<sup>53,54</sup> y en este sentido hay varias investigaciones actualmente en curso.

## Tratamiento antiarrítmico no tradicional luego de la ablación de la FA

La ablación por catéter de la FA, en plena evolución y expansión, genera un remodelado auricular (inflamación, áreas de cicatriz) potencialmente proarrítmico, que se agrega a los factores etiológicos propios de cada paciente. De manera hipotética, la administración de inhibidores del sistema renina-angiotensina y estatinas, antes y luego de la ablación, podría contribuir a controlar los procesos deletéreos vinculados con fenómenos inflamatorios pre-existentes y/o debidos al procedimiento y también podría detener los efectos profibróticos y electrofisiológicos directos de la angiotensina II.

Varios estudios retrospectivos no aleatorizados con diferentes drogas y distintos tiempos de seguimiento no han demostrado un beneficio.<sup>55-57</sup> Recientemente, Mohanty y colaboradores evaluaron en forma prospectiva no aleatorizada la evolución de 345 pacientes consecutivos con una fracción de eyección  $\leq 45\%$ , de los cuales 187 habían sido tratados durante 90 días con inhibidores de la enzima convertidora, en tanto 158 no habían recibido tratamiento.<sup>58</sup> Además, reclutaron a 703 pacientes sometidos a ablación en el mismo período con una fracción de eyección  $>45\%$ , de los cuales 359 recibían inhibidores de la enzima convertidora y 344 no los recibían. Se consideró como recurrencia un episodio de FA o aleteo auricular, ocurrido a partir de las 12 semanas del procedimiento, con una duración  $>30$  segundos. Luego de 2 años de seguimiento, los inhibidores de la enzima convertidora resultaron un predictor independiente de éxito de la ablación (HR 1,7; IC 95%: 1,1-2,7;  $p = 0,026$ ). El beneficio se observó sólo en los pacientes con fracción de eyección  $\leq 45\%$  y el grupo con FA no paroxística.

En un estudio aleatorizado, Suleiman y colaboradores valoraron la utilidad de la administración de 80 mg de atorvastatina en relación con la recurrencia de la FA durante un lapso de

3 meses posablación, en 125 pacientes sin indicación para el tratamiento con este fármaco. No hubo diferencias en la recurrencia de la FA ni otras arritmias entre el grupo medicado con atorvastatina (63 pacientes) y el grupo que recibió placebo (62 pacientes).<sup>59</sup>

Por lo tanto, aunque los datos son limitados y se requieren más investigaciones, hasta el momento no hay evidencias que justifiquen el empleo rutinario de inhibidores de la enzima convertidora o estatinas con el objetivo de disminuir la recurrencia posablación de la FA.<sup>60</sup>

Recientemente, se analizó el efecto de los corticoides sobre la prevención de la recurrencia posablación temprana de la FA (en el período de “blanqueo”).<sup>61</sup> Se incluyeron prospectivamente 138 pacientes, de los cuales la mitad recibió en forma aleatorizada metilprednisolona durante los 6 días posteriores al procedimiento. A los 3 meses, hubo recurrencias en el 23,4% de los pacientes tratados versus el 48,6% de los no tratados ( $p = 0,003$ ). Sin embargo, luego de 2 años de seguimiento, la tasa de recidivas fue similar.

También se ha valorado la eficacia de la colchicina en la prevención de la recurrencia posablación de la FA. En un estudio de Deftereos y colaboradores, la FA recurrió antes de los 3 meses en el 33,5% de los 80 pacientes que recibieron placebo y sólo en el 16% de los 81 pacientes tratados (OR 0,38; IC 95%: 0,18-0,8), en quienes, además, hubo una significativa disminución de los marcadores de inflamación.<sup>62</sup> El mismo grupo valoró la eficacia de la colchicina en el mediano plazo, luego de un único procedimiento.<sup>63</sup> Un total de 223 pacientes (206 disponibles para su análisis) fueron aleatorizados a recibir colchicina en dosis de 0,5 mg cada 12 horas durante 3 meses o ningún tratamiento. Al cabo de 15 meses de seguimiento (1 año a partir del período de “blanqueo”) hubo recurrencias en el 31,1% de los pacientes tratados versus el 49,5% de los no tratados ( $p = 0,01$ ), con una reducción del riesgo relativo del 37% (OR 0,46; IC 95%: 0,26-0,81), lo que también se asoció con una mejoría de los parámetros de calidad de vida.

## Qué dicen las guías

Las guías clínicas del American College of Cardiology, la American Heart Association y la Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) publicadas en 2014<sup>64</sup> recomiendan el uso de estas drogas exclusivamente para la prevención primaria de la FA (indicación de clase IIa, nivel de evidencia B) en pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro de la fracción de eyección, en tanto las consideran una indicación de clase IIb (nivel de evidencia B) en aquellos con hipertensión arterial. El uso de estatinas es una indicación de clase IIb (nivel de evidencia A) para la prevención de la FA posterior a una cirugía cardíaca. La administración de colchicina también se considera una indicación de clase IIb (nivel de evidencia B) para prevenir la FA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca. Por último, las guías desaconsejan el uso de antagonistas del sistema renina-angiotensina o estatinas en pacientes sin cardiopatía (indicación de clase III, nivel de evidencia B).

Finalmente las guías europeas de 2016<sup>65</sup> señalan que *deben considerarse* los inhibidores de la enzima convertidora, los bloqueantes de los receptores de angiotensina y los bloqueantes  $\beta$  para la prevención de la FA en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (clase IIa, evidencia A). La misma recomendación (evidencia B) respecto del uso de los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueantes de los receptores de angiotensina se aplica a pacientes hipertensos (especialmente, aquellos con hipertrofia ventricular).

A su vez, pueden considerarse (clase IIb, evidencia B) los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueantes de los receptores de angiotensina en casos de recurrencia de la FA, luego de la cardioversión eléctrica bajo tratamiento antiarrítmico. Destacan que estos agentes no están recomendados para la prevención secundaria de la FA paroxística en pacientes sin cardiopatía o con mínima afectación cardíaca.

## Referencias

1. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825.
2. Roy D, Talajic M, Nattel S y col. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA y col. 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* 2002; 285:2370.
4. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:819.
5. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A y col. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:469.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM y col. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840.
7. Roy D, Talajic M, Dorian P y col. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342:913.
8. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP y col. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:109.
9. Sanders P, Morton JB, Davidson NC y col. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure. Electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003; 108:1461.
10. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R y col. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954.
11. Tieleman R. The pathophysiology of maintenance of atrial fibrillation. *PACE* 2003; 26 (part II):1569.
12. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC y col. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659.
13. Nakashima H, Kumagai K, Urata H y col. Angiotensin II antagonists prevent electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101:2612.
14. Li D, Shinagawa K, Pang L y col. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachy-pacing induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104:2608.
15. Pedersen OD, Bagger H, Kober L y col. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:376.
16. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG y col. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insights from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926.
17. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG y col. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. A prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331.
18. Ueng KC, Tsai T, Yu WC y col. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24:2090.
19. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E y col. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832.
20. Anand K, Mooss AN, Hee TT y col. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152:217.
21. Schneider MP, Hua TA, Bohm M y col. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2299.
22. Han M, Zhang Y, Sun S y col. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62:405.
23. Jong GP, Chen HY, Li SY y col. Long-term effect of antihypertensive drugs on the risk of new-onset atrial fibrillation: a longitudinal cohort study. *Hypertens Res* 2014; 37:950.
24. Marott SC, Nielsen SF, Benn M y col. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014; 35:1205.
25. Levantesi G, Scarano M, Marfisi R y col. Meta-analysis of effect of statin treatment on risk of sudden death. *Am J Cardiol* 2007; 100:1644.
26. Albert CM, Ma J, Rifai N y col. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105:2574.
27. Kumagai K, Nakashima H, Saku H. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62:105.
28. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C y col. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:3006.



29. Chung MK, Martin DO, Sprecher D y col. C-Reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2886.
30. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R y col. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:1379.
31. Zhou X, Du JL, Yuan J y col. Statin therapy is beneficial for the prevention of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2013; 707:104.
32. Humphries KH, Lee M, Sheldon R y col. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007; 154:908.
33. Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T y col. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 93:780.
34. Gillis AM, Morck M, Exner DV y col. Beneficial effects of statin therapy for prevention of atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Eur Heart J* 2008; 29:187.
35. Patti G, Chello M, Candura D y col. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Results of the ARAMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114:1455.
36. Rezaei Y, Gholami-Fesharaki M, Dehghani MR y col. Statin antiarrhythmic effect on atrial fibrillation on statin-naïve patients undergoing cardiac surgery: a meta analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016; 21:167.
37. Khun EW, Slottosch I, Wahlers T y col. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Aug 13; 8:CD008493.pub3.
38. Khun EW, Liakopoulos OJ, Stange S y col. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2014; 45:17.
39. Zheng H, Xue S, Hu ZL y col. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery by-pass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64:285.
40. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB y col. Effects of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147:181.
41. Virdis A, Fritsch Neves M, Amiri F y col. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40:504.
42. Schmidt BMW, Schmieder RE. Aldosterone induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens* 2003; 16:80.
43. Goette A, Hoffmanns P, Enavati W y col. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88:906.
44. Pitt B, Zannad F, Remme W y col. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709.
45. Liu T, Korantzopoulos P, Shao Q y col. Mineralocorticoid receptor antagonist and atrial fibrillation: a meta analysis. *Europace* 2016; 18:672.
46. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB y col. Fish intake and risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110:368.
47. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM y col. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam study. *Am Heart J* 2006; 151:857.
48. Orso F, Fabbri G, Maggioni A. Upstream therapy of atrial fibrillation with n-3 polyunsaturated fatty acids: myth or reality? *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2015; 4:163.
49. Lally JA, Gnall EM, Seltzer J y col. Non-antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: a review of non-antiarrhythmic agents in prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1222.
50. Dernelis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25:1100.
51. Liu C, Wang J, Yiu D y col. The efficacy of glucocorticoids for the prevention of atrial fibrillation or length of intensive care unit or hospital stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2014; 32:89.
52. Van Osch D, Dieleman JM, van Dijk D y col. Dexamethasone for the prevention of postoperative atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 182:431.
53. Worden JC, Asare K. Postoperative atrial fibrillation: role of inflammatory biomarkers and use of colchicine for its prevention. *Pharmacother* 2014; 34:1167.
54. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P y col. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation* 2011; 124:2290.
55. Deneke T. ARBs, ACE-Is, or statins after catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:947.
56. Al Chekakie MO, Akar JG, Wang F y col. The effects of statins and renin-angiotensin blockers on atrial fibrillation recurrence following atrial pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:942.
57. Savelieva I, Camm AJ. Upstream therapies after pulmonary vein ablation: five negative studies - What's next? *Europace* 2010; 12:1509.

58. Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C y col. Association of pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors with improvement in ablation outcome in atrial fibrillation patients with low left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2015; 12:1963.
59. Suleiman M, Koestler C, Lerman A y col. Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: a double-blind, placebo controlled, randomized trial. *Heart Rhythm* 2012; 9:172.
60. Calkins H, Kuck K, Cappatto R y col. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up. Definitions, end-points and research trial design. *Heart Rhythm* 2012; 9:632.
61. Kim YR, Nam GB, Han S y col. Effect of short-term steroid therapy on early recurrence during the blanking period after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:1366.
62. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C y col. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1790.
63. Deftereos S, Giannopoulos G, Efremidis M y col. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm* 2014; 11:620.
64. January CT, Wann S, Alpert J y col. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2247.
65. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha y col. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; Aug. 27 [epub ahead of print].

# Prevención de accidentes embólicos

*Patricia Casais, Daniel Benhayon  
y Jorge González Zuelgaray*

## Introducción

---

El beneficio de la anticoagulación para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) es claro. Un metaanálisis de Hart y colaboradores demostró que la incidencia de ACV se redujo un 64% con warfarina y sólo un 22% con antiplaquetarios (la disminución del riesgo relativo fue del 39% con los anticoagulantes, en comparación con la aspirina).<sup>1</sup>

Por otra parte, la incidencia de hemorragia extracranéa mayor asociada con la anticoagulación es menor que la disminución de la incidencia de ACV. Sin embargo, hay razones que dificultan el cumplimiento de la anticoagulación, como la falta de adherencia;<sup>2</sup> la subindicación por parte de los profesionales, a pesar de las recomendaciones de las guías internacionales; la falta de información adecuada para los pacientes;<sup>3</sup> y el tiempo subóptimo dentro del rango terapéutico.<sup>2-5</sup> Por otra parte, el riesgo de sangrado con aspirina no es menor que el que se asocia con los anticoagulantes.<sup>6</sup>

Estos hechos han motivado intensas investigaciones (que incluyen opciones farmacológicas y no farmacológicas), cuyas fundamentación y conclusiones se analizan en el presente capítulo.

## Identificación del riesgo embólico en pacientes con FA

---

El puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, introducido en 2010, se considera en la actualidad el más confiable para estratificar el riesgo, ya que deja un escaso número de pacientes en la categoría de riesgo intermedio y aquellos considerados de bajo riesgo lo son realmente luego del seguimiento (tabla 7-1).<sup>7,8</sup>

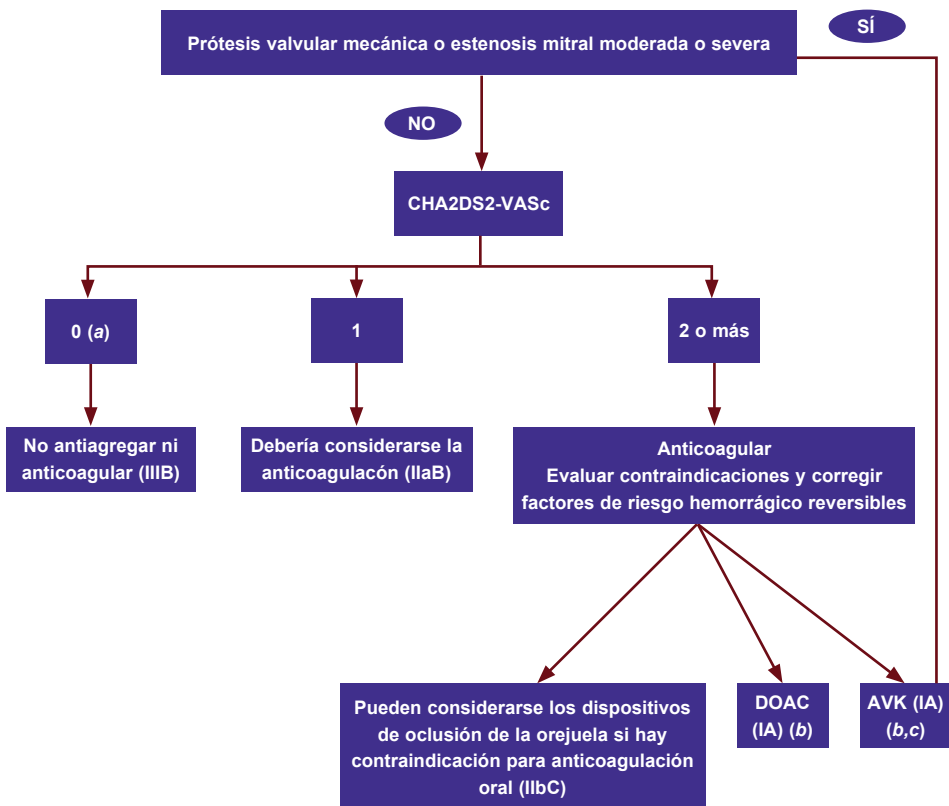
La figura 7-1 muestra las recomendaciones de las guías europeas de 2016 en relación con la anticoagulación de los pacientes con fibrilación auricular (FA).<sup>9</sup> Respecto del riesgo embólico según el sexo, cabe mencionar que en un registro danés que incluyó a 87.202 pacientes con FA no valvular anticoagulados y de ambos sexos, sólo hubo riesgo embólico aumentado en las mujeres mayores de 75 años (fig. 7-2).<sup>10</sup>

Por otra parte, en un subestudio del ensayo RE-LY, que incluyó a 2514 pacientes, se observó que la elevación persistente de los niveles de troponina y péptido natriurético auricular se asociaba con un riesgo aumentado de ACV en presencia de FA.<sup>11</sup>

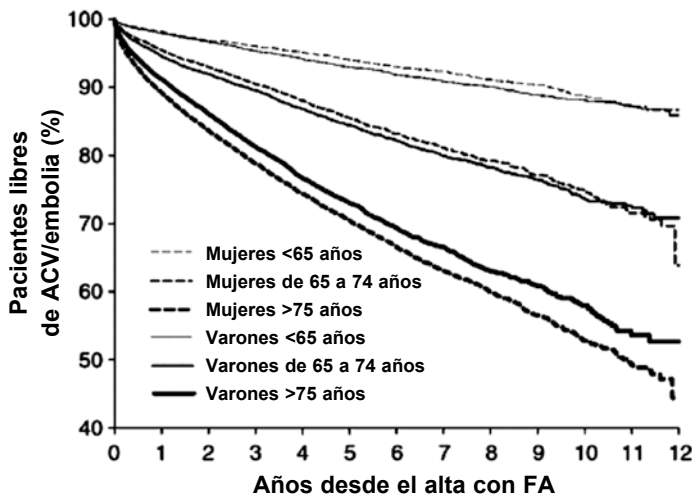
**Tabla 7-1. Factores de riesgo clínicos para ACV, ataque isquémico transitorio y embolia sistémica, según el puntaje CHA2DS2-VASc**

Factor de riesgo	Puntos
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b> Signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o disminución de la fracción de eyección del VI	1
<b>Hipertensión</b> Presión arterial en reposo >140/90 mm Hg en 2 ocasiones o más o tratamiento antihipertensivo en curso	1
<b>Edad ≥75 años</b>	2
<b>Diabetes mellitus</b> Glucosa en ayunas >125 mg/dl (7 mmol/L) o tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina	1
<b>Antecedentes de ACV, ataque isquémico transitorio o embolia</b>	2
<b>Enfermedad vascular</b> Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica	1
<b>Edad 65-74 años</b>	1
<b>Sexo femenino</b>	1

VI, ventrículo izquierdo.



**Figura 7-1.** Prevención de accidentes embólicos según las guías europeas de 2016. *a*: Incluidas mujeres sin otros factores de riesgo. *b*: IIaB para mujeres con un solo factor de riesgo adicional. *c*: IB en pacientes con prótesis mecánicas o estenosis mitral. AVK, antagonistas de la vitamina K; DOAC, anticoagulantes orales de acción directa. Adaptada con autorización de la referencia 9.



**Figura 7-2.** Curva de Kaplan-Meier de pacientes libres de ACV/embolia, según el sexo. Adaptada con autorización de la referencia 10.

## Evaluación del riesgo hemorrágico

Habitualmente, el riesgo de sangrado y el riesgo de accidentes embólicos se superponen en el mismo paciente. Los diferentes puntajes que se utilizan en la actualidad para valorar el riesgo hemorrágico son el HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal or Liver Function, Stroke, Bleeding History, Labile INR, Elderly and Concomitant Drugs/Alcohol Consumption), el ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) y el ABC (Age, Biomarkers, Clinical History). Cabe destacar que, ante un puntaje HAS-BLED mayor o igual a 3, no se debe evitar la anticoagulación, sino que hay que tener la precaución de resolver aquellos factores de riesgo reversibles.<sup>9,12</sup>

El score ORBIT consta de cinco criterios: edad superior a 75 años, reducción de hemoglobina o hematocrito/antecedentes de anemia, antecedentes de sangrado, función renal alterada y tratamiento con antiplaquetarios.<sup>13</sup> Sin embargo, excluye la labilidad de la RIN, que es un marcador confiable de riesgo en individuos bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Dado que un número significativo de pacientes continúan recibiendo estos anticoagulantes<sup>14</sup> y que el riesgo de hemorragias aumenta significativamente con valores por encima de 3,9,<sup>15</sup> no parece conveniente excluir la RIN al evaluar el riesgo de sangrado. Por otra parte, en un estudio que comparó los puntajes ORBIT y HAS-BLED, ambos mostraron una capacidad modesta para discriminar el riesgo de sangrado y la mortalidad, aunque el segundo permitió identificar mejor a los pacientes con bajo riesgo hemorrágico.<sup>16</sup>

El puntaje ABC incluye los siguientes biomarcadores: factor 15 de diferenciación de crecimiento, troponina de alta sensibilidad y hemoglobina, además de la edad y los antecedentes de sangrado. En un análisis de 14.537 pacientes del estudio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Events in Atrial Fibrillation) y 8.468 pacientes del estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), el score ABC identificó el riesgo hemorrágico mejor que los puntajes ORBIT y HAS-BLED. A su vez, el score ABC modificado emplea como biomarcadores el hematocrito, la troponina de alta sensibilidad, la cistatina C y el clearance de creatinina.<sup>17</sup>

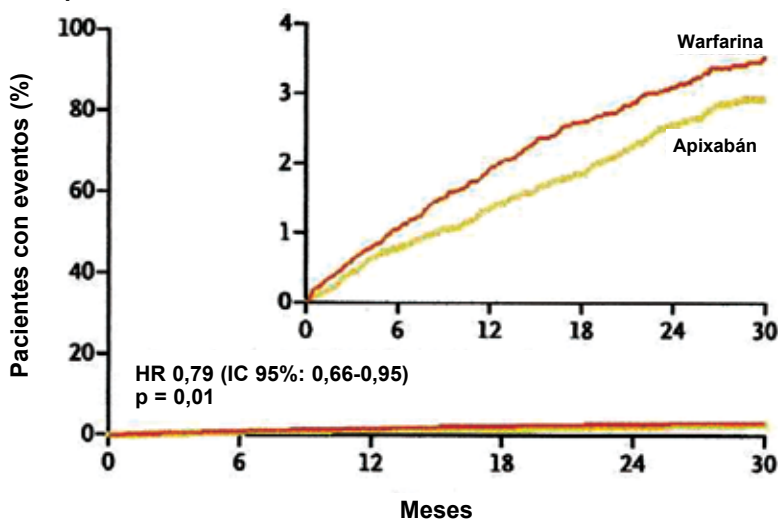
## Evidencias sobre los anticoagulantes orales de acción directa

Debido a las limitaciones asociadas con los antagonistas de la vitamina K (necesidad de controles periódicos, interacciones con medicamentos y alimentos, escaso rango terapéutico), se han desarrollado anticoagulantes de acción directa, que han sido evaluados en diferentes ensayos.

En el estudio AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients who have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment), el *apixabán*, un inhibidor oral del factor X activado, redujo la incidencia de ACV o embolia sistémica tanto en pacientes con ACV previo, como en aquellos que nunca habían sufrido un evento embólico.<sup>18</sup> Más tarde, en el estudio ARISTOTLE, se compararon el *apixabán*, en dosis de 5 mg 2 veces por día, y la warfarina, en dosis ajustadas, con el objetivo primario de demostrar que el *apixabán* no era inferior a la warfarina para reducir el riesgo de ACV (isquémico o hemorrágico) y embolia sistémica en pacientes con FA o aleteo auricular y al menos otro factor de riesgo embólico del puntaje CHADS2.<sup>19</sup> El punto final primario de seguridad fue la ocurrencia de hemorragia mayor. En un subgrupo de pacientes, la dosis de *apixabán* se redujo a 2,5 mg cada 12 horas, si había dos de las siguientes condiciones: edad superior a 80 años, peso inferior a 60 kg o creatinina mayor que 1,5 mg/dl. En una población total de 18.201 pacientes con una media de edad de 70 años y un score CHADS2 promedio de 2,1, el *apixabán* redujo un 21% la incidencia de ACV o embolia sistémica, un 31% el riesgo de sangrado mayor y un 11% la mortalidad (fig. 7-3).

En el estudio RE-LY, fueron comparados el *dabigatrán*, un inhibidor directo de la trombina, en 2 tomas diarias de 110 o 150 mg, y la warfarina (RIN 2-3). El punto final primario de

### Resultado final primario: ACV o embolia sistémica



#### Nº en riesgo

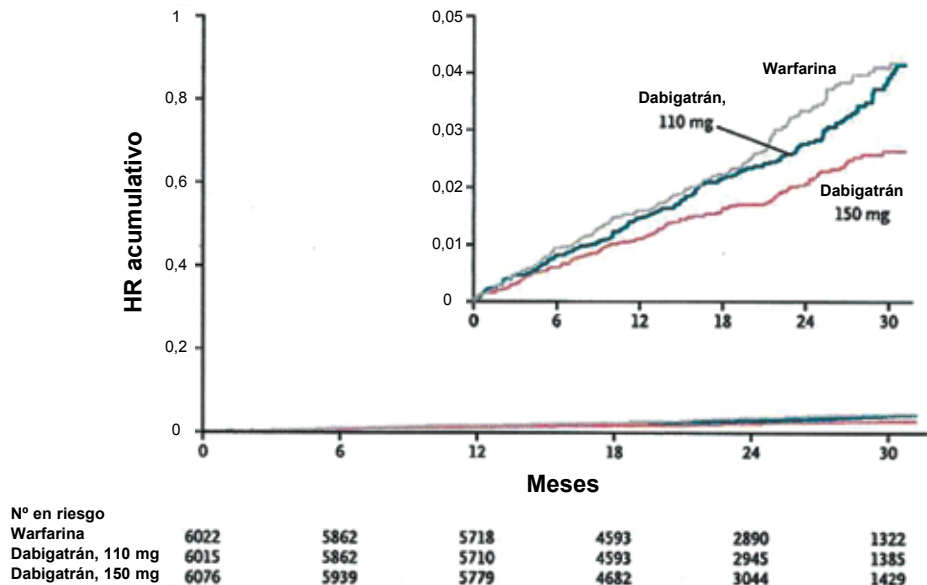
Apixabán	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarina	9081	8620	8301	5972	3405	1768

**Figura 7-3.** Curva de Kaplan-Meier para el punto final de eficacia en el estudio ARISTOTLE. Adaptada con autorización de la referencia 19.

eficacia fue la ocurrencia de ACV o embolia sistémica y el punto final primario de seguridad fue la incidencia de hemorragia mayor.<sup>20</sup> Fueron incluidos 18.113 pacientes con una media de edad de 70 años y un score CHADS2 promedio de 2,1. Respecto de la disminución de la incidencia de ACV o embolia sistémica, ninguna de las dosis de dabigatrán fue inferior a la warfarina y la dosis de 150 mg mostró superioridad ( $p < 0,001$ ) (fig. 7-4). El sangrado mayor fue significativamente menor con la dosis de 110 mg, en tanto que la dosis de 150 mg no tuvo diferencias con la warfarina. La dispepsia fue el efecto adverso que más se observó en los pacientes que recibieron ambas dosis de dabigatrán ( $p < 0,001$ ).

El *edoxabán* es un inhibidor directo del factor X activado, no disponible en nuestro medio. En el estudio ENGAGE-AF TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48), que incluyó a 21.105 pacientes, se compararon el edoxabán, en una única dosis diaria de 30 o 60 mg, administrada por vía oral, y la warfarina. Ninguna de las dosis de edoxabán fue inferior a la warfarina en la prevención del ACV o la embolia sistémica y la dosis de 60 mg tuvo tendencia a la superioridad. Además, el edoxabán se asoció con menor ocurrencia de sangrado mayor, con la excepción de la hemorragia gastrointestinal, que fue peor con la dosis de 60 mg, aunque en los pacientes que recibieron la dosis de 30 mg fue menor que con warfarina (fig. 7-5).<sup>21</sup>

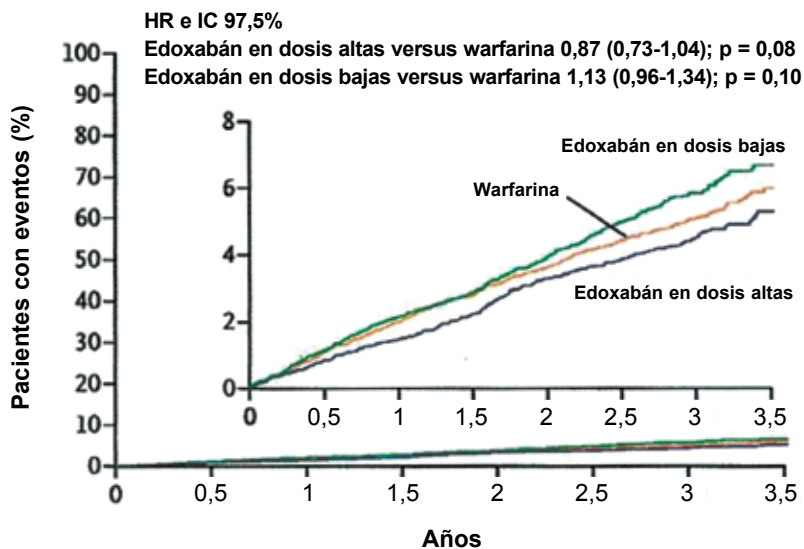
El *rivaroxabán*, inhibidor directo del factor X activado, fue comparado con la warfarina en el estudio ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), el cual incluyó a 14.264 pacientes con una media de edad de 73 años y un puntaje CHADS2 promedio de 3,5, es decir, con un riesgo embólico significativamente



**Figura 7-4.** Incidencia de ACV o embolia sistémica en los diferentes grupos del estudio RE-LY. Adaptada con autorización de la referencia 20.



## ACV o evento embólico sistémico



Nº en riesgo								
Warfarina	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
Edoxabán en dosis altas	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Edoxabán en dosis bajas	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

**Figura 7-5.** Curva de Kaplan-Meier del punto final de eficacia con edoxabán versus warfarina en el estudio ENGAGE-AF. Adaptada con autorización de la referencia 21.

más elevado que en los estudios antes mencionados. La dosis diaria administrada fue de 20 mg o 15 mg, si el clearance de creatinina era de 30-49 ml/minuto. En los pacientes que recibieron la droga en estudio, hubo una significativa reducción de la incidencia de ACV y embolia sistémica (fig. 7-6), además de menos sangrado fatal o hemorragia intracraneana que con warfarina y mayor incidencia de sangrado gastrointestinal.<sup>22</sup>

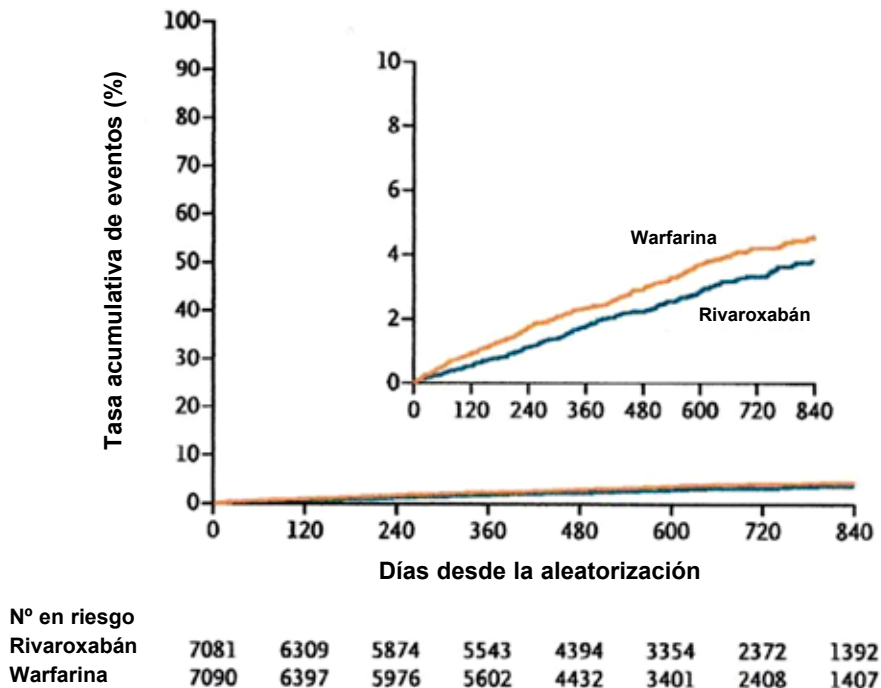
## Aspectos farmacológicos de las drogas anticoagulantes

Los fármacos aprobados para el tratamiento anticoagulante por vía oral de los pacientes con FA incluyen aquellos de acción indirecta (dicumarínicos o antagonistas de la vitamina K) y los inicialmente conocidos como “nuevos anticoagulantes”: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.<sup>23</sup> Las recomendaciones internacionales sugieren denominar este grupo de fármacos como anticoagulantes orales de acción directa (DOAC, por su sigla en inglés) o anticoagulantes orales con un blanco específico (TSOAC, por su sigla e inglés), ya que inhiben de forma directa un único factor de la coagulación.<sup>24</sup>

## Sistema de coagulación

Con el propósito de facilitar la comprensión del mecanismo de acción de los anticoagulantes, reseñaremos brevemente cómo funciona el sistema de la coagulación. Éste comprende

## Eventos durante el tratamiento

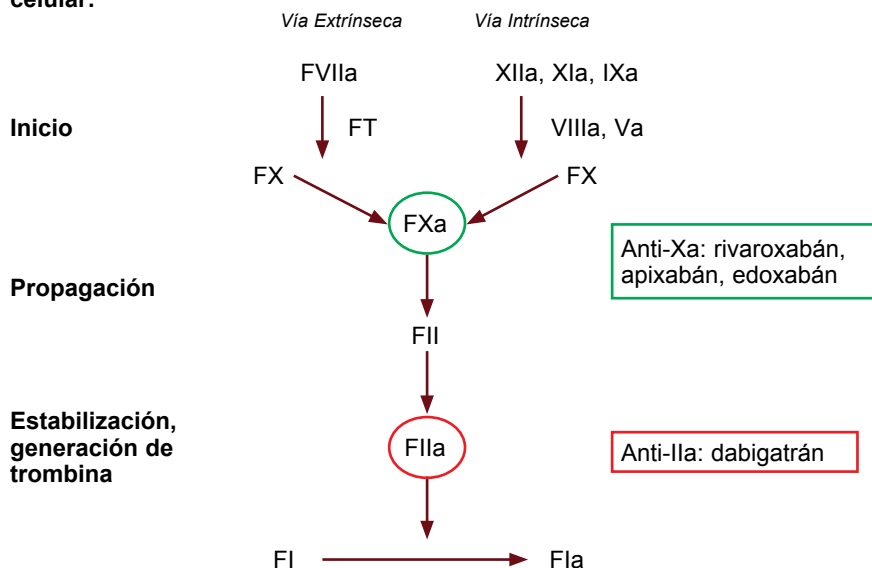


**Figura 7-6.** Frecuencia acumulativa de ACV y embolia sistémica con warfarina versus rivaroxabán en el estudio ROCKET-AF. Adaptada con autorización de la referencia 22.

una secuencia de reacciones enzimáticas que tienen lugar en la superficie de algunas células y plaquetas y, en presencia de calcio y cofactores, conducen a la activación de los factores de la coagulación para generar un coágulo estable.

El modelo celular de la hemostasia constituye la interpretación moderna del funcionamiento del sistema de la coagulación y complementa la visión que ofrecía la cascada de la coagulación (fig. 7-7).<sup>25</sup> Además de reconocer el rol de las superficies celulares y las plaquetas, incorpora elementos de la cascada, como la vía extrínseca, que ocurre en la superficie celular e involucra el factor tisular, y la vía intrínseca, en la que intervienen las plaquetas. Según este modelo, el proceso de la coagulación tiene tres etapas:

- 1) Inicio: la combinación del factor tisular (FT) y el factor VII conduce a la transformación del factor X en factor X activado (Xa) y el factor IX en factor IX activado (IXa). En esta instancia, se generan pequeñas cantidades de trombina (IIa) en las células portadoras de FT, que no son suficientes para clivar el fibrinógeno (I), formar fibrina (Ia) y estabilizar el coágulo.
- 2) Amplificación: se produce la activación de las plaquetas y los factores Va, XIa y VIIIa. La trombina se une a las plaquetas e inicia varios circuitos de retroalimentación positiva.
- 3) Propagación: se genera suficiente factor Xa que, unido al factor Va, da origen al complejo protrombinasa, capaz de producir la cantidad de trombina necesaria para clivar el fibrinógeno y resultar en la subsiguiente formación de fibrina.

**Etapas del modelo celular:****Cascada****Figura 7-7.** Sistema de la coagulación.

Por lo anterior, se comprende la importancia de la inhibición del factor Xa para limitar la formación de trombina (la inhibición de una molécula de factor Xa evita la generación de mil moléculas de trombina) y el impacto de la inhibición de la trombina sobre el sistema de la coagulación.

### Anticoagulantes orales de acción indirecta

Los antagonistas de la vitamina K más utilizados son los derivados de la 4-hidroxycumarina, denominados genéricamente cumarínicos o dicumarínicos, entre los que se encuentran la warfarina y el acenocumarol. Ambos inhiben el complejo enzimático vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), lo que causa la subsiguiente disminución de la disponibilidad de la vitamina K necesaria para la gamma-carboxilación de los factores dependientes de la vitamina K (en ausencia de vitamina K, los factores sintetizados son funcionalmente inactivos o precursores inactivos de los factores dependientes de la vitamina K [PIVKA]). Las diferencias entre la warfarina y el acenocumarol son farmacocinéticas y cuantitativas<sup>26</sup> y se describen en la tabla 7-2.

La gran variabilidad individual en la respuesta a los dicumarínicos constituye una de las principales limitaciones para su uso. Dicha variabilidad depende de factores tanto genéticos como ambientales y obliga a someter a periódicos controles de laboratorio a quienes reciben estos anticoagulantes. Los factores genéticos incluyen la presencia de polimorfismos en el gen del citocromo CYP2C9, que determinan una reducción del clearance de la warfarina y el consiguiente incremento de su vida media.<sup>27</sup> Sin embargo, a pesar de la relación entre dichos polimorfismos y las dosis óptimas de warfarina, estudios clínicos que incluyeron datos de farmacogenómica para guiar la dosificación de los dicumarínicos (warfarina, acenocumarol y fenprocumón) no han podido demostrar un impacto clínico constante.<sup>28</sup> Tanto la warfarina como el acenocumarol son muy susceptibles a los fármacos que inhiben o potencian la

**Tabla 7-2. Características de la warfarina y el acenocumarol**

	Warfarina	Acenocumarol
Vida media (horas)	36-40	8-10
Comienzo de acción (horas)	72-96	36-48
Biodisponibilidad (%)	80-100	60-100
Metabolismo	Hepático, vía citocromo P450	

metabolización a través del citocromo P450 y es sabido que el metabolismo de ambos puede ser alterado por diversas comorbilidades.

La dosificación de los dicumarínicos se realiza de acuerdo con la relación internacional normalizada (RIN), que es la medida del efecto anticoagulante de este grupo de drogas. La RIN es una corrección matemática del tiempo de protrombina, que resulta del cociente entre dicho parámetro (en segundos) y el que se obtendría al emplear una tromboplastina “patrón” con sensibilidad conocida a los anticoagulantes orales. Esta fórmula incluye, además, el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina utilizada. El rango deseado de anticoagulación en los pacientes con FA se encuentra en un valor de RIN de entre 2 y 3.

### Anticoagulantes orales de acción directa

Este grupo comprende aquellos agentes que inhiben directamente (sin necesidad de cofactor) el sitio activo de la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán).<sup>29,30</sup> Las diferencias farmacocinéticas entre los DOAC se resumen en la tabla 7-3. A continuación, nos referiremos a los DOAC actualmente disponibles en nuestro país: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

**Tabla 7-3. Diferencias farmacológicas entre los DOAC**

	Anti-IIa	Anti-Xa	
Droga	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Peso molecular	628	436	460
Prodroga	Sí	No	No
Mecanismo de acción	Inhibición del sitio activo de la trombina libre y ligada	Inhibición del sitio activo del factor Xa libre y unido a protrombina	Inhibición del sitio activo del factor Xa libre y unido a protrombina
Absorción en relación con los alimentos	No afectada	Aumenta 39%	No afectada
Biodisponibilidad (%)	3-7	66, sin alimentos 100, con alimentos	50
Metabolismo	Vía GP-P	Vía citocromo P450 (30%) + GP-P	Vía citocromo P450 (15%) + GP-P
Eliminación (%)			
Extrarrenal	20	65	73
Renal	80	35	27
Vida media (horas)	12-17	5-9	9-14
Pico máximo posingestión (horas)	2	2-4	1-4

GP-P, glicoproteína-P transportadora.

La dosis habitual de dabigatrán para la prevención primaria o secundaria de accidentes embólicos en los individuos con FA es de 150 mg cada 12 horas. Sin embargo, cuando el paciente tiene más de 80 años o un clearance de creatinina de 29-50 ml/minuto, la dosis se debe reducir a 110 mg cada 12 horas.<sup>31</sup> Por su parte, el rivaroxabán y el apixabán están aprobados para su empleo en pacientes con un clearance de creatinina de 15 ml/minuto o más debido a su menor eliminación renal, no obstante lo cual también requieren adecuación de la dosis en ciertas situaciones. La dosis de rivaroxabán se debe reducir a 15 mg/día con un clearance de creatinina de 15-49 ml/minuto, mientras que la dosis de apixabán debe ser de 2,5 mg cada 12 horas cuando el paciente tiene un clearance de creatinina de 15-49 ml/minuto o presenta dos de las siguientes características: edad superior o igual a 80 años, peso de 60 kg o menos o creatinina sérica mayor que 1,5 mg/dl.

Todos los DOAC deben ser evitados en los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior o igual a 15 ml/minuto, estadio V) o sometidos a hemodiálisis. Aunque existen pocas evidencias acerca del impacto de la función hepática sobre el metabolismo de los DOAC, la preservación de dicha función sería más relevante en los pacientes tratados con inhibidores del factor Xa, los cuales se metabolizan en el hígado. En caso de insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación A o B en la escala Child-Pugh), estos anticoagulantes se deberían utilizar con precaución, aunque no se requiere ajuste de la dosis. No hay una indicación formal con respecto al dabigatrán, pero dado que los pacientes con insuficiencia hepática tienen otros factores de riesgo de sangrado, es válido recomendar su empleo criterioso.

En cuanto a las interacciones medicamentosas de los DOAC, si bien son más escasas que las correspondientes a los dicumarínicos, también existen y se deben tener en cuenta. Según las recomendaciones recientes de la European Heart Rhythm Association, estaría contraindicado el uso concomitante de cualquier DOAC (excepto edoxabán) y drogas anti-retrovirales o antimicóticos, y en especial, ketoconazol, un potente inhibidor del citocromo P450, que compite con la glucoproteína P y hace que aumente la concentración plasmática del anticoagulante. Por otro lado, los inductores del citocromo y la glucoproteína P (como la rifampicina y los anticonvulsivantes) deben utilizarse con precaución, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de los DOAC.

## Registros

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados son el estándar para demostrar la eficacia y la seguridad de una nueva droga, los estrictos criterios de inclusión y exclusión pueden poner en duda la aplicación de sus resultados a la población general no seleccionada.

Los registros son estudios de cohorte con un seguimiento habitualmente más prolongado que el de los ensayos clínicos y una población que incluye a los pacientes excluidos de los estudios aleatorizados debido a su edad avanzada, su peso extremo o la presencia de comorbilidades. Por ello, aportan valiosa información sobre el “mundo real”.

Los registros prospectivos proporcionan información sobre una gran cohorte de pacientes y sus puntos finales son adjudicados de modo independiente. Sus limitaciones son las habituales de las investigaciones observacionales: se trata de estudios abiertos, con posibles sesgos de selección, falta de información completa durante el seguimiento y puntos finales que no son ajustados según las características basales de los pacientes. Pese a estos inconvenientes, los registros sirven para evaluar la reproducibilidad en pacientes del “mundo real” de los puntos finales de eficacia y seguridad de los ensayos y, además, aportan datos sobre adherencia, comorbilidades, patrón de prescripción y evolución del uso de los DOAC en el tiempo.

Hasta el momento, son numerosos los registros sobre la administración de DOAC en pacientes con FA y la mayoría muestra concordancia en cuanto a eficacia y seguridad con los hallazgos de los ensayos aleatorizados. Los registros más importantes que reflejan la práctica habitual del manejo de los pacientes con FA (y no sólo en cuanto al uso de los DOAC) son los siguientes:

1. Registro GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the Field – Atrial Fibrillation): es un estudio internacional independiente, auspiciado por el Instituto de Investigaciones sobre Trombosis de Londres. Su objetivo es evaluar el patrón de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA no valvular diagnosticada dentro de las 6 semanas previas y al menos un factor de riesgo adicional de ACV.<sup>32</sup> El registro incluirá cinco cohortes prospectivas secuenciales y busca enrolar 57.000 pacientes, los cuales tendrán un seguimiento de 2 años. Desde su comienzo en 2009, han sido incluidos más de 40 mil pacientes de 35 países.
2. Registro Dresden NOAC:<sup>33</sup> es un registro prospectivo de pacientes mayores de 18 años del distrito de Dresden (Alemania), seguidos telefónicamente, en quienes se planifica anticoagulación con DOAC durante un mínimo de 3 meses por FA u otras indicaciones, como trombosis venosa. Recientemente, se ha publicado la experiencia del registro DRESDEN de pacientes con FA tratados con dabigatrán y rivaroxabán.<sup>34,35</sup>

Los registros patrocinados por la industria para evaluar la performance de los DOAC en el mundo real son:

1. GLORIA (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation):<sup>36</sup> incorpora pacientes con FA no valvular y se llevará a cabo en tres fases con el objetivo de caracterizar a la población con FA y reunir información sobre el uso de los anticoagulantes y sus complicaciones.
2. XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation):<sup>37</sup> reúne datos acerca de eventos adversos en pacientes con FA no valvular, para determinar el perfil de seguridad del rivaroxabán en individuos con diferentes perfiles de riesgo.

Un tipo particular de registro está constituido por las bases de datos de utilización de medicamentos de los sistemas de salud, las que brindan información sobre el patrón de prescripción y la utilización de los servicios sanitarios (internaciones, consultas de emergencia, muertes, etc.). Éstas proporcionan información indirecta potencialmente relevante acerca de la eficacia y la seguridad de los fármacos. Sin embargo, la gran limitación de estos registros es que no permiten evaluar factores de confusión o sesgos, por lo que las observaciones (a veces discordantes entre diversos estudios) deben tomarse con cautela antes de trasladarlas a la práctica clínica.<sup>38-43</sup>

## Situaciones especiales

### Embarazo

Los dicumarínicos atraviesan la placenta y, debido a su potencial teratogenicidad, están contraindicados durante las primeras 12 semanas del embarazo y antes del parto.<sup>44</sup> Se ha descrito una embriopatía cumarínica provocada por la inhibición de osteocalcinas, que regulan la calcificación ósea. Su incidencia es del 5-30% y se caracteriza por la presentación de hipoplasia nasal, punteado epifisario por exposición a derivados cumarínicos durante el primer mes de gestación y acortamiento de huesos largos y vértebras. Hasta en el 10% de los casos pueden tener efectos adversos sobre el sistema nervioso central como consecuencia de microhemorragias durante el segundo y el tercer trimestres. Cabe mencionar que la lactancia no se debe suspender cuando la paciente reinicia el tratamiento con warfarina o acenocumarol.

Los DOAC están contraindicados tanto durante el embarazo como durante la lactancia.<sup>45</sup> Su pasaje a través de la placenta está determinado por el peso molecular de cada compuesto, la constante de disociación (pKa) y la unión a proteínas. El dabigatrán, cuyo peso molecular supera los 600 Da, tiene menor probabilidad de atravesar la placenta que los inhibidores del factor Xa (los “xabanes”), cuyo peso molecular es menor.

En modelos animales se observó que, si bien los DOAC no tienen efecto sobre la fertilidad, aumentan el riesgo de pérdidas posimplantación, así como el riesgo de malformaciones vasculares, cardíacas y esqueléticas. Se han detectado bajas concentraciones del fármaco en los órganos fetales, pero altas concentraciones en la leche materna.

La información sobre la toxicidad de los DOAC en humanos proviene de las bases de datos de la industria y los reportes de farmacovigilancia posmarketing.<sup>46,47</sup> Hasta el momento, se han reportado 233 exposiciones a DOAC durante la gestación y una incidencia de abortos espontáneos similar a la de la población general.<sup>46</sup> Aunque se han informado 7 casos de malformaciones anatómicas (3 de ellas posiblemente asociadas con embriotoxicidad), la falta de un patrón recurrente en dichas anomalías y la ocurrencia de malformaciones anatómicas en recién nacidos de mujeres no expuestas a DOAC, no permiten arribar a conclusiones acerca de una causalidad.

La evidencia más completa ha sido aportada por el Centro de Farmacovigilancia y Embriotoxicidad de Alemania, que evaluó el efecto del rivaroxabán en 63 embarazadas y sus recién nacidos hasta la sexta semana posparto.<sup>47</sup> La mayoría de las exposiciones ocurrió durante el primer trimestre y el fármaco fue suspendido al conocerse el embarazo. De los 37 embarazos con seguimiento completo, hubo 23 nacidos vivos y 6 abortos espontáneos. Sólo se documentó una malformación cardíaca mayor en una mujer polimedicada y con antecedentes de malformación cardíaca fetal en una gestación previa (en ausencia de exposición al rivaroxabán).

Las recomendaciones actuales del Subcomité de Hemostasia y Trombosis en la Mujer de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis son las siguientes:<sup>45</sup>

1. Antes de comenzar el tratamiento con DOAC, toda mujer en edad fértil debe ser cuidadosamente informada sobre la necesidad de evitar el embarazo y, en caso de desearlo, se debe rotar a dicumarínicos o heparina de bajo peso molecular.
2. En caso de que el embarazo ocurra durante el tratamiento con un DOAC, se debe suspender éste de inmediato y comenzar con heparina de bajo peso molecular. Se debe informar a la paciente que los DOAC son considerados drogas de categoría C debido a su potencial embriotoxicidad. En tales casos, se recomienda el control obstétrico y fetal precoz.
3. Dada la falta de evidencias acerca de la seguridad de los DOAC durante la lactancia, se recomienda no administrarlos a mujeres que amamantan.

Si bien no hay indicaciones formales al respecto, consideramos recomendable realizar un test de embarazo en toda mujer en edad fértil, antes de iniciar el tratamiento con DOAC.

## Cirugías y procedimientos invasivos programados

Hay escasas evidencias acerca de las pautas de manejo más apropiadas para los pacientes anticoagulados con dicumarínicos que deben ser sometidos a cirugías o procedimientos invasivos programados.<sup>48</sup> La mayoría de las recomendaciones sugieren suspender la warfarina 5 días antes del procedimiento (debe recordarse que la vida media del acenocumarol es menor, por lo que parece suficiente suspender su administración con 48-72 horas de antelación y reiniciarla 12-24 horas luego de la cirugía).



La necesidad o no de indicar terapia puente con heparina y cómo realizarla (dosis, momento del inicio y el fin del tratamiento pre y poscirugía, etc.) son temas aún controvertidos. Se sugiere adoptar una decisión luego de evaluar tanto el riesgo trombótico como el riesgo hemorrágico del paciente y la cirugía en sí. Se considera que el riesgo embólico es alto cuando la chance de padecer una embolia arterial es mayor o igual a 10% por año y en esta categoría están incluidos los pacientes con un puntaje CHADS2 superior o igual a 5, con ACV o ataque isquémico transitorio en los 3 meses previos o enfermedad valvular reumática.<sup>49</sup>

Algunos estudios observacionales han sugerido que la terapia puente con heparina se asoció con mayor riesgo de hemorragia y no redujo el riesgo trombótico.<sup>50,51</sup> El recientemente publicado estudio BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery<sup>52</sup>) podría aportar mejores evidencias acerca de la eficacia y la seguridad de la terapia puente.<sup>52</sup> Dicho ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyó a 1884 pacientes atendidos en 108 centros de salud de Estados Unidos y Canadá, entre julio de 2009 y diciembre de 2014, con los siguientes objetivos: 1) evaluar la eficacia de la terapia puente con heparina de bajo peso molecular (dalteparina, 100 UI/kg cada 12 horas) en la prevención de eventos arteriales embólicos dentro de los primeros 30 días luego de la suspensión perioperatoria de la warfarina; y 2) estudiar la seguridad de dicha terapia puente en relación con la incidencia de hemorragia mayor.

El estudio demostró que el placebo no fue inferior a la heparina de bajo peso molecular en la prevención de la embolia arterial a 30 días y, en cambio, fue superior en la prevención de la hemorragia mayor en pacientes con FA (tabla 7-4). Las principales limitaciones de este ensayo son que los pacientes incluidos tenían bajo riesgo embólico (CHADS2 de  $2,3 \pm 1,03$  y  $2,4 \pm 1,07$  de los grupos placebo e intervención, respectivamente) y la mayoría de los procedimientos implicaban bajo riesgo hemorrágico (el 85% de los procedimientos en ambos grupos fueron gastrointestinales, cardiorrácicos y ortopédicos).

Tabla 7-4. Resultados del estudio BRIDGE

	Placebo (n= 918)	Terapia puente (n= 895)	p
<b>Puntos finales primarios</b>			
Embolia arterial	4 (0,4)	3 (0,3)	0,01;* 0,73 <sup>†</sup>
ACV	2 (0,2)	3 (0,3)	
Ataque isquémico transitorio	2 (0,2)	0	
Embolia sistémica	0	0	
Sangrado mayor	12 (1,3)	29 (3,2)	0,005 <sup>†</sup>
<b>Puntos finales secundarios</b>			
Muerte	5 (0,5)	4 (0,4)	0,88 <sup>†</sup>
Infarto de miocardio	7 (0,8)	14 (1,6)	0,10 <sup>†</sup>
Trombosis venosa profunda	0	1 (0,1)	0,25 <sup>†</sup>
Embolia de pulmón	0	1 (0,1)	0,25 <sup>†</sup>
Sangrado menor	110 (12)	187 (20,9)	<0,001 <sup>†</sup>

\* No inferioridad.

<sup>†</sup> Superioridad.

Las evidencias sobre el manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento con DOAC provienen de los registros y subanálisis de los ensayos clínicos RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE. En todos los ensayos clínicos con DOAC, la terapia anticoagulante se suspendió temporariamente para llevar a cabo procedimientos que, en su mayor parte, eran menores (por ej., implantes de marcapasos, procedimientos odontológicos o colonoscopias) y la indicación de la terapia puente quedó a criterio de cada investigador. En los tres ensayos, la incidencia de hemorragia mayor y embolia fue similar con DOAC y warfarina.

Sobre la base de estos resultados, las recomendaciones de los fabricantes son las siguientes: 1) suspender el dabigatrán 1-2 días antes del procedimiento, si el clearance de creatinina es superior o igual a 50 ml/minuto, y 3-5 días antes, si es inferior a 50 ml/minuto; 2) interrumpir el rivaroxabán con una antelación de 24 horas o más; y 3) suspender el apixabán al menos 24 horas antes, si el procedimiento es de bajo riesgo, o como mínimo 48 horas antes, si es de alto riesgo. Una vez asegurada una correcta hemostasia, la administración puede reiniciarse.

El registro Dresden NOAC incluyó a 2179 pacientes (76% tratados con rivaroxabán, 23,5% con dabigatrán y sólo 0,5% con apixabán).<sup>53</sup> Se llevaron a cabo 863 procedimientos (74,3% de los cuales fueron menores) en 595 pacientes y las complicaciones embólicas y hemorrágicas, que ocurrieron en el 1%, se asociaron con la terapia puente.

Las recomendaciones actuales sugieren tener en cuenta la función renal y el tipo de procedimiento para definir la duración de la suspensión de los DOAC y la mayoría de los investigadores coinciden en que la terapia puente no es necesaria.<sup>31,54,55</sup>

## Hemorragia mayor y cirugía de urgencia

La incidencia de hemorragia mayor en los pacientes bajo tratamiento anticoagulante es de 1,35-3,4% por año y la incidencia de hemorragia cerebral en aquellos tratados con dicumarínicos es de 0,4-0,6% anual. En los ensayos clínicos con DOAC, la incidencia de hemorragia cerebral fue un 50% menor que la observada con warfarina.

Ante una hemorragia mayor o la necesidad de una cirugía de urgencia, las medidas generales son independientes del tipo de anticoagulante que recibe el paciente y comprenden la suspensión del fármaco, la administración de carbón activado, la hemostasia local, cuando sea posible, y medidas de sostén hemodinámico y/o transfusional, según corresponda. El manejo específico para la reversión del efecto anticoagulante difiere según el tipo de agente usado.

Para establecer la intensidad de la anticoagulación con dicumarínicos, es fundamental valorar la RIN, uno de los principales determinantes del riesgo de hemorragia.<sup>56</sup> Si el paciente se encuentra dentro del rango o en niveles supratrapéuticos, debe ser “desanticoagulado” (algunos protocolos dosifican el antídoto según el nivel de RIN). Para ello, se utilizan la infusión de vitamina K por vía intravenosa (reversión “lenta”), la infusión de concentrado de complejo protrombínico, que aporta los factores dependientes de la vitamina K, o la infusión de plasma fresco congelado, que provee todos los factores e inhibidores. Se prefiere el concentrado de complejo protrombínico (recomendación de grado 2C),<sup>56</sup> ya que el plasma fresco congelado tiene como desventajas el tiempo de descongelación, el gran volumen de infusión, la falta de procesos previos de inactivación viral y la necesidad de compatibilidad con el grupo sanguíneo.<sup>57</sup> No obstante estas limitaciones y la falta de evidencias sobre su utilidad clínica, el plasma fresco congelado es ampliamente utilizado en todo el mundo.

Entre los concentrados de complejo protrombínico, se sugiere optar por el que contiene los cuatro factores dependientes de la vitamina K, en lugar del concentrado con tres factores (II, IX y X). Los concentrados implican un menor volumen de infusión, son más seguros porque son sometidos a procesos de inactivación viral, no requieren compatibilidad con el

grupo sanguíneo y se almacenan a temperatura ambiental; además, la reconstitución del liofilizado es rápida. La complicación más severa asociada con los concentrados de complejo protrombínico es la trombosis.

Se recomienda la administración adicional de vitamina K como infusión intravenosa lenta (recomendación de grado 2C).<sup>56</sup> Dado que los factores dependientes de la vitamina K tienen diferentes vidas medias (6-72 horas), el aporte externo de factores sólo produce una corrección transitoria del exceso de anticoagulación, mientras que la vitamina K permite restaurar la síntesis de factores funcionalmente activos. La dosis óptima para restaurar dicha síntesis sin provocar “resistencia” a los dicumarínicos depende de la magnitud del exceso de la anticoagulación, por lo que varía en cada paciente.

A diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con dicumarínicos (en los cuales la RIN constituye una medida de la intensidad de la anticoagulación), en los individuos que reciben un DOAC no hay una manera fehaciente de conocer el nivel de anticoagulación por medio de las pruebas de laboratorio habituales. Aunque la cromatografía líquida y la espectrometría de masas se consideran el estándar de oro para medir la concentración plasmática de DOAC, no se han definido los niveles terapéuticos de cada uno de estos anticoagulantes ni se conoce la relación entre la concentración sanguínea y la ocurrencia de eventos clínicos. Muchos autores consideran que el paciente se encuentra “en rango terapéutico” cuando las concentraciones en sangre están entre el percentil 5 (valle) y el percentil 95 (pico), pero esta medición no es útil en la práctica clínica, y menos aun ante una urgencia, debido a su complejidad, su costo y su escasa disponibilidad.

Es importante conocer de qué manera cada DOAC afecta las pruebas de coagulación para interpretar, en cada caso, si hay o no droga circulante (tabla 7-5). Las pruebas más sensibles al dabigatrán son el tiempo de trombina, el tiempo de trombina diluida y el tiempo de coagulación con ecarina. Ante una urgencia, se puede considerar que un tiempo de trombina normal excluye la existencia de niveles de dabigatrán circulante clínicamente significativos. En cuanto al rivaroxabán y el apixabán, la manera más confiable de conocer los niveles de droga circulante es la determinación de los niveles de actividad anti-Xa, medida con calibradores específicos. En el caso del rivaroxabán (pero no del apixabán), se puede considerar que un tiempo de protrombina normal excluye la existencia de niveles supratrapéuticos del fármaco.

## Reversión del efecto anticoagulante de los DOAC

Se pueden utilizar agentes inespecíficos o específicos. Los primeros están disponibles en la mayoría de los centros de salud y comprenden el concentrado de complejo protrombínico, el concentrado de complejo protrombínico activado y el factor VIIa recombinante. Como se

**Tabla 7-5. Efecto de los DOAC en las pruebas habituales de coagulación**

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Tiempo de protrombina	Prolongado +*	Prolongado + a +++*	Normal a prolongado +*
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)	Prolongado + a +++*	Prolongado +*	Prolongado +*
Tiempo de trombina	Prolongado ++++	Normal	Normal
Fibrinógeno	Normal o disminuido +*	Normal	Normal

\* Según la sensibilidad del reactivo.

ha expuesto precedentemente, se entiende que la reversión del efecto de los DOAC es difícil de controlar por medio de pruebas de laboratorio. Por el momento, no se ha establecido la relación entre la normalización de los parámetros de laboratorio y el cese del sangrado u otros efectos clínicos.<sup>58</sup> Los estudios publicados han sido realizados con modelos animales, voluntarios sanos o plasma de pacientes y deben ser interpretados con precaución. La tabla 7-6 muestra los efectos sobre las pruebas de coagulación de los agentes inespecíficos con los distintos DOAC.

Respecto de los agentes específicos, el *idarucizumab* es un fragmento Fab humanizado, que recientemente ha sido aprobado por la FDA para la reversión del efecto del dabigatrán. Carece de actividad anticoagulante intrínseca, su vida media es corta y se elimina por vía renal. El estudio RE-VERSE AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) de fase III, multicéntrico, abierto, activo y de rama única evaluó la eficacia y la seguridad del idarucizumab en pacientes con sangrado activo (grupo A) o que requerían cirugía de urgencia (grupo B) y eran tratados con dabigatrán.<sup>59</sup> El punto final primario fue el porcentaje máximo de corrección del tiempo de trombina diluida y el tiempo de coagulación con ecarina (determinados centralmente) dentro de las 4 horas posinfusión de dos dosis de 2,5 g de idarucizumab separadas por un intervalo de 15 minutos. Los puntos finales secundarios fueron el cese del sangrado (grupo A), la hemostasia durante el procedimiento quirúrgico (grupo B), la mortalidad y las complicaciones trombóticas. El seguimiento tuvo una duración de 90 días.

Un análisis interino de 90 pacientes (grupo A, 51 pacientes y grupo B, 39 pacientes) de este ensayo –diseñado para incluir a 300 pacientes– mostró la normalización de los tiempos de coagulación en el 98% de los pacientes del grupo A y el 93% de los pacientes del grupo B. La media de tiempo hasta la normalización de los parámetros de laboratorio fue de 4 horas. En el grupo A, el sangrado cesó dentro de las 11,4 horas posinfusión, mientras que en los pacientes quirúrgicos, la hemostasia fue considerada normal en el 92% de los casos. No se reportaron casos de hipersensibilidad, hubo 5 eventos trombóticos y 18 muertes (9 en cada grupo), que fueron adjudicadas al evento inicial.

**Tabla 7-6. Efectos sobre los parámetros de coagulación de los agentes inespecíficos para la reversión de los DOAC**

Estudios		Concentrado de complejo protrombínico	Concentrado de complejo protrombínico activado	Factor VIIa recombinante
Dabigatrán	Ex vivo	Corrección de TP, TTPA y TT	Corrección TP y TTPA	No corrección del TP, TTPA y Hemoclot
		Variable sobre TGT	Variable sobre TGT	
		No corrección del Hemoclot	No corrección del Hemoclot	
	In vivo	No corrección del TTPA, TT y T. de ecarina		
Rivaroxabán	Ex vivo	Corrección TP	Corrección TP	Corrección TP
		Variable sobre TGT	Corrección TGT	Variable sobre TGT
		No corrección actividad anti-Xa	No corrección actividad anti-Xa	No corrección actividad anti-Xa
	In vivo	Corrección total o parcial TP		
		Variable sobre TGT		
		No corrección TTPA o actividad anti-Xa		

TGT, test de generación de trombina; TP, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.

El *andexanet alfa* es un factor X recombinante con alta afinidad por los inhibidores del factor Xa, pero sin actividad catalítica ni capacidad de unión a membranas. Algunos estudios in vitro y con animales han demostrado que, luego de la infusión de andexanet alfa, ocurre una corrección dependiente de la dosis de la actividad anti-Xa inducida por el rivaroxabán, el apixabán, el edoxabán y el betrixabán.<sup>58</sup>

El efecto del andexanet en pacientes con hemorragia mayor aguda bajo tratamiento con rivaroxabán, apixabán, edoxabán o enoxaparina está siendo evaluado en el estudio abierto, multicéntrico y prospectivo ANNEXA-4 (Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who Have Acute Major Bleeding). Poco tiempo atrás, se han publicado algunos de sus resultados preliminares, correspondientes sobre todo a pacientes tratados con rivaroxabán y apixabán.<sup>60</sup> Estos recibieron un bolo de andexanet, seguido por una infusión continua durante 2 horas. Las dosis fueron determinadas según el momento de la última toma del DOAC: si ésta había ocurrido 7 horas antes o más, el bolo de andexanet fue de 400 mg y la dosis de la infusión de 480 mg; si el intervalo era inferior a 7 horas o desconocido, las dosis del bolo y la infusión fueron de 800 y 960 mg, respectivamente. Para el análisis, se definieron como “población de seguridad” a todos los pacientes que recibieron andexanet y como “población de eficacia” sólo a los pacientes que tuvieron niveles de actividad anti-Xa de 75 ng/ml o más (0,5 UI/ml o más, en los tratados con enoxaparina).

El estudio se propuso evaluar el porcentaje de variación de los niveles de actividad anti-Xa y la tasa de eficacia hemostática a las 12 horas de la infusión. Esta última fue calificada como excelente-buena en el 79% (IC 95%: 64-89). La disminución de los niveles de actividad anti-Xa luego del bolo fue de 89% (IC 95%: 58-94) para el rivaroxabán y 93% (IC 95%, 87-94) para el apixabán y, durante la infusión, no se observaron reacciones adversas ni aparición de anticuerpos. Respecto de la población de seguridad de 67 pacientes, se registraron eventos trombóticos en el 18% y hubo 15 muertes durante el seguimiento. Dado que el estudio no ha finalizado, estos resultados preliminares no son suficientes para establecer la seguridad y la eficacia del andexanet. Asimismo, se encuentran en curso un estudio sobre la acción del andexanet en voluntarios sanos añosos medicados con rivaroxabán y apixabán y un ensayo abierto sobre la eficacia y la seguridad de dicho agente reversor en pacientes con hemorragia aguda.

La aripazina (PER977 o ciraparantag) es una molécula pequeña, catiónica e hidrosoluble, que revierte el efecto anticoagulante tanto de las heparinas como de los inhibidores orales del factor Xa y la trombina. Hasta el momento sólo ha sido evaluada en un estudio con edoxabán en sujetos sanos.<sup>61</sup>

Las recomendaciones actuales desaconsejan el uso de los antidotos antes de procedimientos invasivos programados, frente a una hemorragia digestiva que responde a las medidas de sostén, en presencia de sobredosificación sin sangrado y cuando la cirugía puede ser postergada hasta permitir la eliminación del anticoagulante.<sup>62</sup>

## ¿Cuándo indicar un DOAC o un antagonista de la vitamina K?

Una vez definida la necesidad de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA, la selección del fármaco se basa en las características clínicas del paciente y circunstancias individuales, como las comorbilidades y el riesgo de sangrado.

El médico debe transmitir con claridad las características de la anticoagulación, los beneficios y riesgos asociados con este tratamiento y los cuidados que debe tener el paciente. El riesgo de sangrado es inherente al tratamiento y, como ha demostrado una larga experiencia con los dicumarínicos, en muchos casos las hemorragias se deben a una lesión subyacente y ocurren aun con un adecuado rango de anticoagulación.<sup>63,64</sup>

Resulta esencial que quien indica un anticoagulante conozca la farmacodinámica y la farmacocinética del fármaco, ya que esto ayuda a definir si el paciente individual puede recibir esa medicación y si es necesario administrar una dosis reducida. Ante todo, cabe plantearse si el paciente *no* es candidato a recibir un DOAC. Estos anticoagulantes están contraindicados en los pacientes con un clearance de creatinina menor que 15 ml/minuto (agentes anti-Xa) o menor que 30 ml/minuto (agente anti-IIa) y en aquellos que son sometidos a hemodiálisis, lo que no ocurre con los dicumarínicos. Los individuos bajo tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa o tratados con anticonvulsivantes por largo plazo, por el momento tampoco son candidatos a recibir DOAC.

La absorción gástrica del dabigatrán es del 6-7% y para facilitar la absorción de la prodroga, la cápsula contiene ácido tartárico, considerado en parte responsable de la dispepsia que puede causar esta droga. Por este motivo, se desaconseja su administración a pacientes con condiciones que modifican la absorción, como úlcera péptica, gastrectomía total o subtotal y cirugía de bypass. Además, dado que el comprimido debe ingerirse entero, la indicación de dabigatrán no sería recomendable en los pacientes con dificultades en la deglución ni en aquellos en los que se ha colocado una sonda nasogástrica. Por el contrario, los comprimidos de apixabán y rivaroxabán pueden triturarse y administrarse por sonda.

Sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos, no todos los DOAC resultan iguales para todos los pacientes. Así, en aquellos con alto riesgo embólico, pero bajo riesgo de sangrado, el dabigatrán demostró mayor eficacia en la reducción del riesgo de ACV isquémico; por otra parte, ante un mayor riesgo de hemorragia, el apixabán se ha asociado con menor sangrado. En los pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal, se recomienda evitar tanto el dabigatrán como el rivaroxabán. Por último, el rivaroxabán sería el fármaco de elección para los pacientes con dificultades para cumplir con la toma de dos dosis diarias y aquellos que han tenido embolia sistémica como complicación de la FA.<sup>65</sup>

En la opinión de los autores, estas orientaciones basadas sólo en los resultados de los ensayos clínicos (poblaciones diferentes, con estrictos criterios de inclusión y exclusión) y en ausencia de comparaciones directas entre los distintos DOAC deben ser tomadas con precaución y adaptadas a las características individuales de cada paciente. El peso es uno de los factores a tener en cuenta en la elección del tipo de anticoagulante. Se desaconseja el uso de cualquier DOAC en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 o un peso por encima de 120 kg, ya que los estudios de farmacodinámica y farmacocinética sugieren que cuanto mayor es el peso corporal, menores son la concentración plasmática y la vida media de estos fármacos.<sup>66</sup> Sin embargo, el ajuste de la dosis no se recomienda en pacientes con un IMC inferior a 40 o un peso corporal por debajo de 120 kg.

### Pacientes tratados con dicumarínicos: cuándo cambiar a DOAC

En todos los estudios, los DOAC estuvieron asociados con menor incidencia de hemorragia intracranéa que la warfarina. Sin embargo, no hay hasta el momento ninguna recomendación formal para cambiar los dicumarínicos por un DOAC, luego de una hemorragia cerebral, aunque cabe considerar esa posibilidad.

Un caso particular está representado por el paciente que no logra mantener un nivel adecuado y estable de anticoagulación. Cuando la anticoagulación subóptima no es consecuencia de falta de adherencia al tratamiento, el reemplazo por un DOAC puede constituir la solución. En cambio, si el problema se debe a incumplimiento por parte del paciente, cambiar a un DOAC puede ser inclusive perjudicial, dada la corta vida media de estos anticoagulantes y la falta de parámetros de laboratorio que permitan evaluar el cumplimiento del tratamiento.

Por último, la mayoría de los autores coincide en que no es necesario reemplazar el anti-coagulante cuando el paciente que recibe un dicumarínico se encuentra estable, a menos que así lo indiquen circunstancias individuales (distancia hasta la clínica de anticoagulación o limitaciones laborales para concurrir a los controles, entre otras). Es importante recordar que los DOAC han sido superiores a la warfarina en la prevención del ACV en los pacientes que permanecían menos del 65% del tiempo dentro del rango terapéutico, pero no en quienes permanecían un tiempo adecuado.<sup>67</sup>

## Preferencia del paciente

Las preferencias del paciente deben ser tenidas en cuenta, en especial si se anticipa un tratamiento por largo plazo. Tanto los dicumarínicos como los DOAC tienen ventajas y desventajas que deben ser explicadas al paciente y, si fuese necesario, el médico debe justificar su preferencia por una u otra opción.

La experiencia con los dicumarínicos ha enseñado que los puntos de vista y prioridades de los pacientes no coinciden necesariamente con los de los médicos.<sup>68,69</sup> Un estudio reciente mostró que el 37% de los pacientes prefieren una droga con un antídoto disponible y el 25% elegiría un anticoagulante que no requiera controles periódicos de laboratorio.<sup>70</sup>

## Cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo

### Introducción

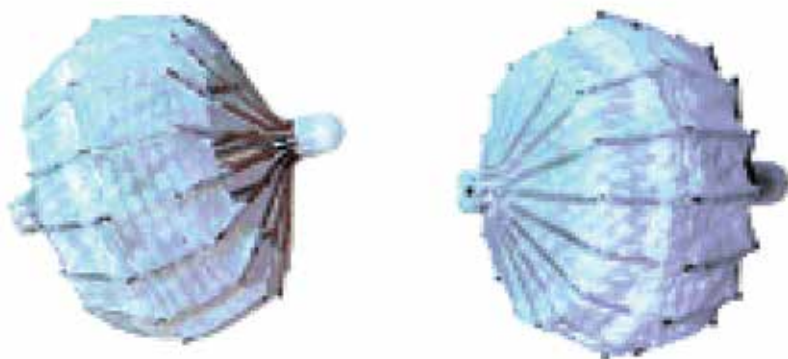
Como se ha mencionado, la prevención del ACV en los pacientes con FA se ha concentrado tradicionalmente en los dicumarínicos y, desde hace poco tiempo, en los inhibidores de la trombina y el factor Xa. Todos estos agentes conllevan el riesgo de sangrado como principal efecto colateral.<sup>71,72</sup> Por otro lado, sobre la base de estudios ecocardiográficos, quirúrgicos y de autopsia, se ha llegado a la conclusión de que el 90% de los trombos que se forman en la aurícula izquierda se originan específicamente en la orejuela auricular izquierda.<sup>73-75</sup> Esto ha dado lugar al desarrollo de nuevas técnicas percutáneas para la exclusión de dicho apéndice como estrategia para disminuir el riesgo embólico asociado con la FA. Las guías europeas de 2016 para el tratamiento de la FA consideran que la oclusión de la orejuela auricular izquierda puede ser considerada para la prevención del ACV en pacientes con FA y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante (por ej., antecedentes de sangrado potencialmente mortal sin causas reversibles) (indicación de clase IIb, nivel de evidencia B).<sup>9</sup>

### Antecedentes históricos

El cierre de la orejuela auricular izquierda se realiza en la actualidad de forma casi rutinaria durante las cirugías de reemplazo o reparación de la válvula mitral,<sup>76</sup> durante el procedimiento de Maze para el tratamiento quirúrgico de la FA<sup>77</sup> y, en algunos casos, luego de la cirugía de revascularización miocárdica.<sup>78</sup>

El dispositivo PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion, eV3 Endovascular, Minnesota, EE.UU.) fue el primero que se desarrolló con el propósito de excluir el apéndice auricular izquierdo por vía percutánea.<sup>79</sup> Durante la investigación inicial, se implantó una suerte de tapón de nitinol autoexpandible, cubierto por una membrana de politetrafluoroetileno impermeable a la sangre, cuyo diámetro variaba entre 15 y 32 mm (fig. 7-8). Mediante un catéter de 12 Fr de diámetro, el dispositivo fue introducido por punción transeptal en la orejuela de 25 perros hasta ocluir su orificio de entrada. El cierre completo





**Figura 7-8.** Dispositivo PLAATO con sus dos lados: el izquierdo se encuentra en contacto con la aurícula y el derecho con la orejuela izquierda.

del apéndice durante el procedimiento se confirmó por medio de ecocardiografía transesofágica con contraste. A los 2 días y a los 6 meses del procedimiento, se obtuvieron nuevas imágenes por vía transesofágica y, tras este último control, se examinaron las aurículas de forma macroscópica e histológica para confirmar la oclusión completa de la orejuela.

Meses después, se publicó la primera experiencia con 15 pacientes con FA crónica, que no eran candidatos a recibir anticoagulación por tiempo prolongado.<sup>80</sup> Todos recibieron aspirina (300 mg/día) y clopidogrel (75 mg) durante 6 meses. A los 30 días posimplante, se reevaluó la posición del dispositivo mediante fluoroscopia, radiografía de tórax y ecocardiograma transesofágico. El implante del dispositivo fue exitoso en los 15 pacientes, aunque durante la punción transeptal un paciente sufrió un derrame pericárdico, que fue diagnosticado mediante ecocardiografía transesofágica. En ese caso, el procedimiento fue interrumpido, la pericardiocentesis se llevó a cabo sin secuelas y el apéndice fue ocluido exitosamente a las 4 semanas.

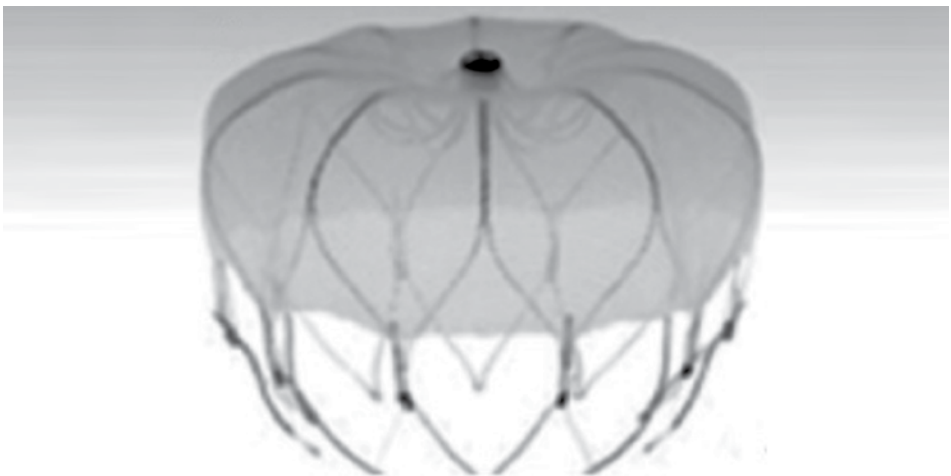
Un estudio de Ostermayer y colaboradores, que abriría las puertas a este nuevo campo, incluyó a 111 pacientes de  $71 \pm 9$  años, al menos con un factor de riesgo embólico, según el puntaje CHADS2, y en quienes se hallaba contraindicada la administración de warfarina.<sup>81</sup> El implante del dispositivo se logró en 108 pacientes (97,3%). Un paciente sufrió una complicación mayor que requirió una intervención quirúrgica debida a taponamiento, que fue seguida de muerte, y 3 pacientes requirieron una pericardiocentesis a causa de un hemopericardio. Luego de un seguimiento promedio de 9,8 meses, 2 pacientes experimentaron un ACV, aunque en ninguno se observó la presencia de un trombo móvil o evidencia de migración del dispositivo, tras la evaluación con ecocardiograma transesofágico al mes y a los 6 meses del implante.

El dispositivo PLAATO fue luego discontinuado y no se volvió a incluir en ulteriores estudios por problemas de financiamiento, pero inició el camino que condujo al rápido desarrollo de los dispositivos Watchman (Boston Scientific, Massachusetts, EE.UU.) y Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, Minnesota, EE.UU.), actualmente en uso en Europa, Latinoamérica y Asia, el sistema LARIAT de sutura endovascular (SentreHEART, California, EE.UU.) y también otros dispositivos en fase más temprana de evaluación, como el WaveCrest Occluder (Cohere Medical, Utah, EE.UU.) y el LAmbré (Lifetech, Shenzhen, China).

## Dispositivo Watchman

Es el único dispositivo que fue estudiado de forma aleatorizada y cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para uso comercial en Estados Unidos desde marzo de 2015. Está conformado por una estructura de níquel y titanio (nitinol) autoexpandible con anclajes de fijación y una membrana que recubre el lado del dispositivo que se encuentra en contacto con la cavidad auricular izquierda y evita la migración de coágulos (fig. 7-9). Su implante se realiza mediante punción transeptal guiada por fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica. Una vez definidas las medidas del cuello del apéndice, se escoge el dispositivo (disponible en 5 tamaños de entre 21 y 33 mm), que típicamente debe ser un 20% más grande que el diámetro interno de la orejuela. Luego, se lo introduce a través de una vaina de 14 Fr de diámetro durante heparinización (con un tiempo de coagulación superior a 250 segundos) y, finalmente, se autoexpande hasta cubrir la entrada del apéndice.

El estudio multicéntrico y aleatorizado de no inferioridad PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) evaluó este dispositivo en 707 pacientes con FA no valvular y un puntaje CHADS2 mayor o igual a 1. Los pacientes fueron asignados mediante una aleatorización generada por computación con una relación 2:1 a implante percutáneo del dispositivo (n: 463) o anticoagulación convencional con warfarina con una RIN de entre 2 y 3 (244 pacientes) y fueron seguidos durante un promedio de 18 meses.<sup>82</sup> Luego del implante, se mantuvo la anticoagulación con warfarina por 45 días, tras lo cual se administraron aspirina y clopidogrel durante 6 meses y, finalmente, aspirina durante el resto del seguimiento. El dispositivo fue implantado de forma satisfactoria en el 91% de los casos. En el 86% de los pacientes con un implante exitoso, se pudo interrumpir la warfarina a los 45 días, al comprobarse la ausencia de fugas significativas. El evento primario compuesto (ACV, muerte cardíaca y embolia sistémica) ocurrió en 3 por cada 100 años-paciente en el grupo tratado con el dispositivo Watchman y 4,9 por cada 100 años-paciente en el grupo warfarina, con una reducción del riesgo relativo del 38% (OR 0,62; IC 95%: 0,35-1,25) y no inferioridad con respecto a la estrategia de anticoagulación sistémica. El evento primario de seguridad (compuesto por sangrado mayor, derrame pericárdico y embolización del dispositivo) ocurrió



**Figura 7-9.** Dispositivo Watchman.

con más frecuencia en el grupo asignado al dispositivo que en los controles: 7,4 por cada 100 años-paciente versus 4,4 por cada 100 años-paciente, con un riesgo relativo de 1,69 (IC 95%: 1,01-3,19). La mayor parte de las complicaciones ocurrieron en el momento del implante, ya que el 4,8% de los pacientes sufrieron un derrame pericárdico, que requirió intervención. La tasa de complicaciones disminuyó a medida que aumentaba la casuística de los investigadores. Debido a embolización, uno de los dispositivos fue extraído por vía percutánea y otros dos requirieron cirugía. Entre los pacientes tratados con heparina fue mayor la ocurrencia de hemorragia cerebral (2,5 versus 0,2%) y sangrado mayor (4,1 versus 3,5%). A pesar de que el dispositivo demostró no ser inferior a la warfarina, la FDA requirió del fabricante un nuevo estudio para disipar dudas acerca de la seguridad del procedimiento.

En el estudio PREVAIL (Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy), 407 pacientes con un puntaje CHADS2 superior o igual a 2 fueron asignados de forma aleatorizada con una relación 2:1 a implante del dispositivo Watchman o warfarina.<sup>83</sup> A diferencia del estudio PROTECT AF, en este nuevo ensayo se establecieron tres puntos finales primarios y la condición de que el dispositivo debía ser implantado por operadores sin experiencia previa en esta intervención, al menos en el 25% de los casos. Hubo tres puntos finales primarios. El primero estuvo compuesto por ACV hemorrágico o isquémico, embolia sistémica y muerte cardiovascular o no aclarada. El segundo se vinculaba con la eficacia alejada para prevenir accidentes isquémicos y estuvo compuesto por ACV isquémico o embolia sistémica con exclusión de los primeros 7 días posaleatorización. Este punto final buscaba evaluar el mecanismo de la eventual mejoría asociada con el dispositivo de oclusión e implicaba la confirmación de la hipótesis del rol de la orejuela auricular en la embolia asociada con FA no valvular, lo que lógicamente se vería reforzado al demostrarse la no inferioridad de un dispositivo de oclusión de la orejuela respecto de la anticoagulación sistémica. El tercer punto final tenía relación con la seguridad temprana y estuvo compuesto por la combinación de muerte por cualquier causa, ACV isquémico, embolia sistémica o complicaciones relacionadas con el dispositivo o el implante que requiriesen cirugía cardíaca o una intervención endovascular mayor, como el tratamiento de un pseudoaneurisma dentro de los 7 días a partir del implante.

En el estudio PREVAIL, el éxito del implante fue del 95,1% y superó al 91% del PROTECT AF. Los operadores con experiencia tuvieron implantes exitosos en el 96,3% de los casos y la tasa de éxito fue del 93,2% entre quienes llevaron a cabo el procedimiento por primera vez. Tras 18 meses de seguimiento, el objetivo primario de seguridad temprana (complicaciones en los primeros 7 días) fue de 2,2% en los pacientes tratados con el dispositivo Watchman. La tasa de derrame pericárdico que requirió intervención fue menor que la correspondiente al estudio PROTECT AF, al igual que la totalidad de complicaciones asociadas con el procedimiento. En cuanto al objetivo compuesto de eventos isquémicos tardíos (ACV isquémico o embolia sistémica a partir de los 7 días posimplante), no hubo inferioridad en relación con el uso de warfarina. Estos resultados demuestran que la estrategia de obliteración del apéndice para la prevención de ACV merece atención en la práctica clínica. Sin embargo, tanto en el ensayo PROTECT AF como en el PREVAIL se administró warfarina durante no menos de 45 días a partir del implante, por lo cual los pacientes no debían tener una real contraindicación para la anticoagulación oral.

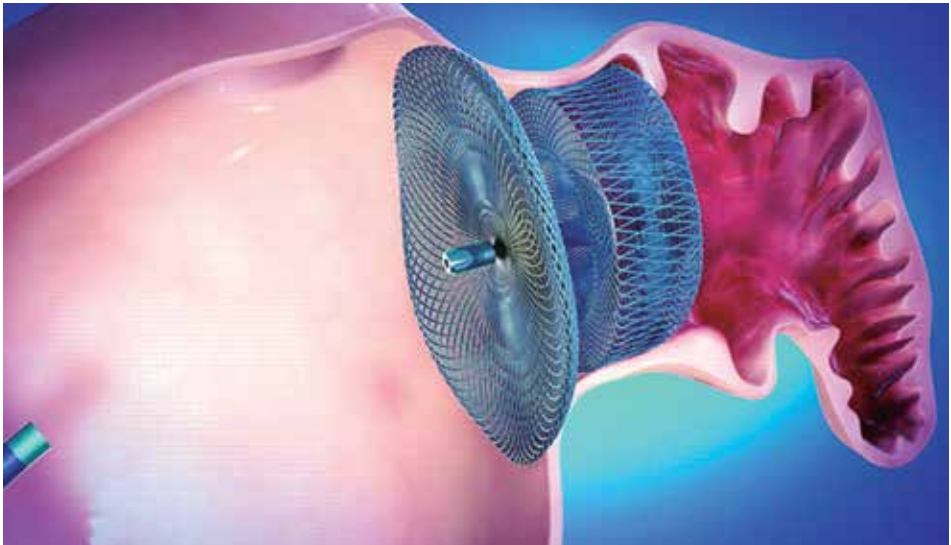
El estudio ASAP (ASA Plavix Feasibility Study with Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) evaluó el dispositivo de manera prospectiva en 150 pacientes con FA no valvular, puntaje CHADS2 superior o igual a 1 y contraindicaciones para la administración de warfarina. Luego del implante, todos recibieron aspirina y clopidogrel durante 6 meses y, finalmente, aspirina de forma indefinida.<sup>84</sup> Se logró implantar el dispositivo en el 94,7% de los casos, con una tasa de complicaciones del 8,7%: en 2 casos, hubo derrame pericárdico con necesidad de

drenaje; en otros 2 pacientes, ocurrió una embolización del dispositivo; y en 6 individuos se detectaron mediante ecocardiografía transesofágica trombos auriculares (en uno de ellos, con ACV). Durante el seguimiento ( $14,4 \pm 8,6$  meses), hubo ACV de cualquier tipo o embolia sistémica en 4 pacientes (2,3% por año) (isquémico en 3 pacientes [1,7% por año] y hemorrágico en uno [0,6% por año]). Sobre la base del puntaje CHADS2 de la población incluida, la tasa esperada de ACV isquémico era de 7,3% por año, por lo que la incidencia observada de 1,7% representó una disminución del 77%. Si se considera que el clopidogrel permite disminuir la incidencia de ACV un 33%,<sup>85</sup> aun con una incidencia esperada del 5%, la tasa de 1,7% equivale a una reducción del 64%. Si bien se necesitan más estudios para poder recomendar el dispositivo Watchman sin un período de tratamiento con warfarina, el registro ASAP estableció que dicha hipótesis podría ser viable en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación sistémica.

### Dispositivo Amplatzer Cardiac Plug

Actualmente, se cuenta con experiencia en relación con cuatro diferentes sistemas Amplatzer: Amplatzer Septal Occluder, para el cierre del foramen oval permeable y las comunicaciones interauriculares; Amplatzer Muscular VSD Occluder, para el cierre de defectos septales ventriculares; Amplatzer Cardiac Plug, para el cierre del apéndice auricular izquierdo; y Amplatzer Amulet, que forma parte de una segunda generación de dispositivos de oclusión y tiene algunas pequeñas modificaciones con respecto al Amplatzer Cardiac Plug.

El Amplatzer Cardiac Plug consiste en una malla de nitinol autoexpandible, que consta de un lóbulo distal con unos pequeños ganchos, que fijan el dispositivo al tejido y evitan su desplazamiento, y un disco proximal que ocluye la entrada a la orejuela (fig. 7-10). Fuera de Estados Unidos, el uso del Amplatzer Cardiac Plug cuenta con una experiencia más extensa, fundada hasta ahora en investigaciones prospectivas de cohorte.



**Figura 7-10.** Dispositivo Amplatzer en su posición. Reproducida con autorización de Jain AK y Gallagher S. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism: the NICE guidance. Heart 2011; 97:762.

En el estudio de Urena y colaboradores, llevado a cabo en Canadá, 52 pacientes con FA no valvular, puntaje CHADS promedio de 3 y contraindicaciones para la anticoagulación sistémica fueron seguidos durante  $20 \pm 5$  meses luego del implante del dispositivo.<sup>86</sup> La intervención fue exitosa en el 98,1% de los pacientes, aunque ocurrieron embolización del dispositivo en un paciente y taponamiento cardíaco en otro. Luego del procedimiento, todos los pacientes recibieron terapia antiplaquetaria sin anticoagulación. Durante el seguimiento, la tasa de ACV isquémico fue del 1,1% (tasa esperada del 8,6%), la tasa de embolia sistémica (ACV, embolia periférica y ataque isquémico transitorio) fue del 3,4% (tasa esperada del 10%) y la tasa de sangrado mayor fue del 3,4% (tasa esperada del 8,7%). Mediante ecocardiografía transesofágica se observó fuga alrededor del dispositivo en el 16% de los casos.

En 2012, se publicó la experiencia asiática, la cual incluyó 20 pacientes con FA no valvular, puntaje CHADS de  $2,3 \pm 1,3$  y contraindicación para el uso de warfarina.<sup>87</sup> El implante se realizó con éxito en 19 de los 20 pacientes (95%). La mediana de la duración del procedimiento fue de 79 minutos (rango intercuartil: 59-100) y la mediana del tiempo de fluoroscopia fue de 18 (rango intercuartil: 12-27), mientras que el tiempo promedio de internación fue de  $1,8 \pm 1,1$  días. Las complicaciones incluyeron embolia aérea coronaria en un caso y daño de la mucosa esofágica atribuible a la ecocardiografía transesofágica en otro. No se reportaron ACV ni muerte tras un seguimiento de  $12,7 \pm 3,1$  meses. La ecocardiografía transesofágica mostró que los orificios de entrada a la orejuela estaban sellados en todos los pacientes y no se hallaron trombos relacionados con el dispositivo.

La experiencia europea inicial, reportada en 2011, corresponde a una evaluación retrospectiva de los resultados disponibles hasta entonces en relación con el implante y las primeras 24 horas de evolución.<sup>88</sup> El implante fue exitoso en 132 de los 137 pacientes en los cuales se intentó (96%) y tuvo complicaciones mayores en 10 pacientes (7%): ACV isquémico en 3, embolización del dispositivo en 2 (en ambos con captura por vía percutánea) y derrame pericárdico clínicamente significativo en 5.

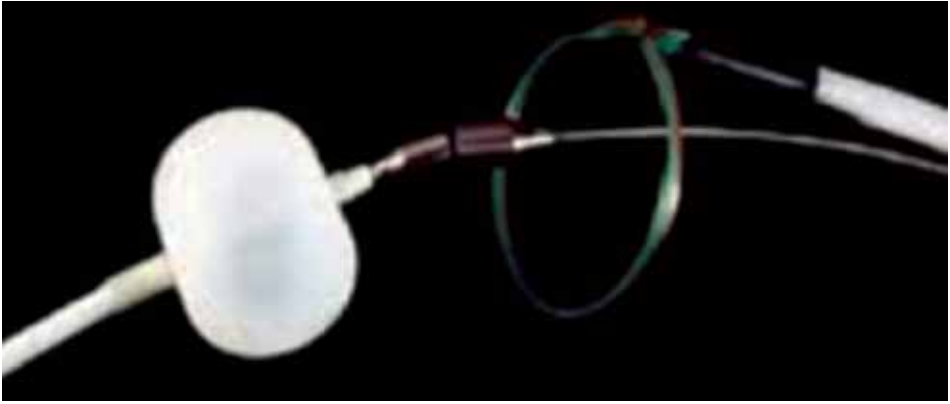
Actualmente, se encuentra en curso en Estados Unidos un estudio aleatorizado, cuyo propósito es lograr la eventual aprobación de esta tecnología para su uso rutinario.

## Sistema Lariat para el cierre del apéndice auricular izquierdo

El sistema híbrido Lariat (en castellano, “lazo”) tiene tres componentes: un balón de 20 mm de diámetro, dos guías magnéticas de 0,025 y 0,035 pulgadas y una vaina de 12 Fr de diámetro. La guía de 0,025 pulgadas se ubica en la orejuela izquierda por punción transeptal, en tanto que la guía de 0,035 pulgadas es avanzada hacia el espacio pericárdico a través de una punción desde la zona subxifoidea, como ha sido descrito por Sosa y colaboradores.<sup>89</sup> Cuando ambas guías se aproximan entre sí, se yuxtaponen magnéticamente, lo que sirve como guía para la colocación de una sutura en forma de lazo en el espacio pericárdico y alrededor del apéndice para cerrar el ostium (fig. 7-11).

Este sistema, aprobado en Estados Unidos como una sutura “para la aproximación de tejidos blandos”, fue una suerte de extensión de una tecnología previamente probada, lo que evitó los acostumbrados estudios clínicos de eficacia y seguridad. Por esta razón, hasta la fecha no se cuenta con ensayos aleatorizados destinados a evaluar su efectividad en la prevención de ACV embólicos en pacientes con FA y contraindicaciones para la anticoagulación.

La información actualmente disponible proviene principalmente de dos series publicadas. Un estudio incluyó a 85 de un grupo de 89 pacientes con un puntaje CHA2DS2 VASc promedio de  $2,8 \pm 1,5$ , en quienes se intentó la ligadura de la orejuela (tasa de éxito del 96%).<sup>90</sup> El cierre del apéndice se confirmó de forma inmediata mediante ecocardiografía transesofá-



**Figura 7-11.** Sistema Lariat.

gica y fluoroscopia con contraste y, posteriormente, mediante ecocardiografía transesofágica al cabo de 1 día, 30 días, 90 días y 1 año posimplante. Hubo complicaciones asociadas con el acceso en 3 casos: durante la aproximación transeptal en 1 paciente y durante la punción para llegar al espacio pericárdico en 2. Se registraron pericarditis posoperatoria severa en 2 pacientes, derrame pericárdico tardío en 1, muerte súbita no aclarada en 2 y ACV tardío presumiblemente no embólico en 2. De los 65 pacientes evaluados al año mediante ecocardiografía transesofágica, en el 98% se comprobó cierre completo del apéndice sin evidencias de fuga (incluidos algunos pacientes con leve pasaje al inicio del seguimiento).

En un estudio retrospectivo, que reunió las experiencias de 8 centros de salud de Estados Unidos e incluyó una población total de 154 pacientes,<sup>91</sup> la duración promedio del procedimiento fue de  $76,6 \pm 2,6$  minutos. En 9 pacientes, la sutura no pudo ser fijada por la existencia de adherencias pericárdicas que impedían su avance (5 casos), por una anatomía dificultosa de la orejuela (2 casos) o por la necesidad de cirugía de emergencia por laceración del ventrículo derecho durante la punción pericárdica (2 casos). El éxito del procedimiento, definido por el cierre de la orejuela con una fuga menor que 5 mm, se logró en 144 pacientes (94%). Se registraron complicaciones mayores asociadas con el procedimiento en 15 pacientes (10%): sangrado mayor en 14 casos, de los cuales 3 requirieron una cirugía de emergencia, y muerte de 1 paciente con falla respiratoria, neumonía y sepsis a los 19 días del implante. Aunque el seguimiento no fue riguroso, los ecocardiogramas transesofágicos realizados a 63 pacientes luego del procedimiento exitoso demostraron la existencia de trombos adyacentes al cierre en 3 casos (4,8%) y fuga residual en 13 casos (20%).

El sistema Lariat es el único actualmente disponible que no deja material exógeno dentro de las cavidades cardíacas. Sin embargo, aún se requiere un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, que evalúe sistemáticamente la seguridad y la eficacia del método.

## Conclusiones

El cierre del apéndice auricular izquierdo es un campo en rápida evolución que busca mitigar el riesgo embólico asociado con la FA no valvular cuando no se desea o no se puede optar por la anticoagulación sistémica. Por tratarse de un procedimiento de reciente incorporación, hay necesidad de estudios aleatorizados prospectivos, con seguimientos prolongados e incluso comparativos.



Por otra parte, es fundamental una aproximación multidisciplinaria que incluya a cardiólogos intervencionistas, electrofisiólogos, especialistas en imágenes y cirujanos cardiovasculares. Un consenso internacional de tres sociedades (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Cardiology y Heart Rhythm Society)<sup>92</sup> establece que el operador a cargo de estos procedimientos debe tener adecuada experiencia en la manipulación de catéteres y vainas en la aurícula izquierda y la punción transeptal así como en la pericardiocentesis y la recuperación endovascular de dispositivos embolizados. Inclusive, sugiere un número mínimo de 25 procedimientos con punción transeptal en los 2 años previos al inicio de un programa de oclusión de la orejuela izquierda. Desde el punto de vista institucional, es fundamental contar con ecocardiografía transesofágica, cirugía cardíaca “stand-by” y por supuesto, sala de hemodinamia.

La realización de nuevas investigaciones ha de aclarar el rol de estas tecnologías, que consituyen un campo de gran interés.

### Referencias

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI y col. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857.
2. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB y col. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13:495.
3. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE y col. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24:1691.
4. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H y col. Differences among Western European countries in anti coagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AD Registry. *Thromb Haemost* 2014; 111:833.
5. Fang MC, Go AS, Chang Y y col. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:624.
6. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ y col. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomized trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:225.
7. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R y col. 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.
8. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML y col. Validation of risk-stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha y col. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; Aug. 27 [epub ahead of print].
10. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY y col. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:1745.
11. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U y col. Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy. *Heart* 2014; 100:1193.
12. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE y col. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11:1619.
13. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE y col. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36:3258.
14. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H y col. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events: European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16:6.
15. Hylek EM, Go AS, Chang Y y col. Effect of the intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019.
16. Esteve-Pastor MA, García-Fernández A, Macías M. Is the ORBIT bleeding risk score superior to the HAS-BLED score in anticoagulated atrial fibrillation patients? *Circ J* 2016; 80:2102.
17. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J y col. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302.
18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C y col. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806.



19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJB y col. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S y col. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139.
21. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E. edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J y col. Rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883.
23. January CT y col. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199.
24. Barnes GD, Ageno W, Ansell J y col. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13:1154.
25. Monroe DM y Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *ATVB* 2006; 26:41.
26. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp T y col. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008; 100:1052.
27. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A y col. Oral anticoagulant therapy, antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141:e44S.
28. Kimmel SE. Warfarin pharmacogenomics: current best evidence. *J Thromb Haemost* 2015; 13:S266.
29. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M y col. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15:625.
30. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R y col. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015; 95:389.
31. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M y col. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17:1467.
32. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P y col. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: Perspectives from the international, observational, prospective Garfield Registry. *PLoS ONE* 2013; 8: e63479.
33. Werth S, Breslin T, NiAinle F y col. Bleeding risk, management and outcome in patients receiving non-VKA oral anticoagulants (NOACs). *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15:235.
34. Beyer-Westendorf J, Ebert F, Förster K y col. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015; 113:1247.
35. Hecker J, Marten S, Keller L y col. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016; 115:939.
36. Huisman MV, Lip GY, Diener HC. Design and rationale of global registry on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014; 167:329.
37. Camm AJ, Amarencu P, Haas S y col. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37:1145.
38. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M y col. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131:157.
39. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK y col. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001798.
40. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A y col. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2014; 127:1172.
41. Halvorsen S, Ghanima W, Tveté IF y col. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016 Sep 27. pii: pww031. [Epub ahead of print]
42. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 May 27. doi: 10.1002/pds.4034. [Epub ahead of print]
43. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M y col. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954. [Epub ahead of print]
44. Hall JG, Pauli RM y Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68:122.

45. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S y col. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1673.
46. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L y col. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016; 116:651.
47. Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K y col. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. *Clin Res Cardiol* 2016; 105:117.
48. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA y col. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e326S.
49. Spyropoulos AC y Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120:2954.
50. Siegal D, Yudin J, Kaatz S y col. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126:1630.
51. Tafur AJ, McBane R, Wysokinski WE y col. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost* 2012; 10:261.
52. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S y col. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373:823.
53. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K y col. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; 35:1888.
54. Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ* 2015; 351:h2391.
55. Schulman S, Carrier M, Lee AYY y col. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study. *Circulation* 2015; 132:167.
56. Holbrook A, Schulman S, Witt DM y col. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e152S.
57. Yates SG y Sarode R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist-associated bleeding. *J Thromb Haemost* 2015; 13:S180.
58. Cuker A y Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology* 2015; 2015:117.
59. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J y col. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511.
60. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW y col. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375:1131.
61. Kaur S, Kumar A, Lerner RG y col. Reversal agents of non-vitamin K dependent anticoagulants: a rapid review of the changing horizon. *Arch Med Sci* 2016; 12:1174.
62. Levy JH, Ageno W, Chan NC y col. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:623.
63. Fihn SD, Mc Donell M, Martin D y col. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: A multi-center study. *Ann Intern Med* 1993; 118:511.
64. Palareti G, Leali N, Cocheri S y col. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423.
65. Schaefer JK, McBane RD y Wysokinski WE. How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Hematol* 2015; 95:437.
66. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL y col. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1308.
67. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G y col. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis* 2013; 2013:640.
68. Carr AJ y Higginson IJ. Are quality of life measures patient centered? *BMJ* 2001; 322:1357.
69. Casais P, Meschengieser SS, Sanchez-Luceros A. Patients' perceptions regarding oral anticoagulation therapy and its effect on quality of life. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1085.
70. Palacio AM, Kirolos I y Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9:133.
71. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K. 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.
72. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C y col. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115:2689.
73. Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand* 1969; 185:373.

74. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR y col. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:452.
75. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:755.
76. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114:e84.
77. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:584.
78. Healey JS, Crystal E, Lamy A y col. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005; 150:288.
79. Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation* 2002; 105:2217.
80. Sievert H, Lesh MD, Trepels T. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002; 105:1887.
81. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH y col. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:9.
82. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG y col. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374:534.
83. Holmes DR Jr., Kar S, Price MJ y col. 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.
84. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA y col. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2551.
85. Palacio S, Hart RG, Pearce LA y col. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke* 2015; 10:186.
86. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X y col. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:96.
87. Lam YY, Yip GW, Yu CM y col. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79:794.
88. Park JW, Bethencourt A, Sievert H y col. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77:700.
89. Sosa E, Scanavacca M. Images in cardiovascular medicine. Percutaneous pericardial access for mapping and ablation of epicardial ventricular tachycardias. *Circulation* 2007; 115:e542.
90. Bartus K, Han FT, Bednarek J y col. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:108.
91. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ. Early safety and efficacy of Percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:565.
92. Kavinsky CJ, Kusumoto FM, Bavy AA y col. SCAI/ACC/HRS institutional and operator requirements for left atrial appendage occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2295.

# Fibrilación auricular en situaciones especiales

*Atilio M. Abud, Marcelo Abud, Agustín Picolini, Ariel E. Szyszkó, Pablo A. Montoya y Jorge González Zuelgaray*

## FA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca

### Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en el posoperatorio de la cirugía cardíaca y se asocia con aumento de la morbilidad intrahospitalaria, mayor tiempo de internación y aumento de los costos médicos.<sup>1-4</sup> El reto más importante en relación con la FA poscirugía cardíaca reside en conocer los factores predisponentes para, así, prevenir su aparición y sus consecuencias.

La incidencia de esta arritmia varía según el tipo de cirugía: es del 30% luego de la cirugía de revascularización miocárdica, del 40% poscirugía valvular y del 50% en el caso de cirugías combinadas. Más comúnmente, se presenta entre el segundo y el cuarto día del posoperatorio.<sup>5,6</sup>

### Predictores de la ocurrencia de FA

Más allá de los factores de riesgo habitualmente asociados con el desarrollo de FA (como la hipertensión arterial, el índice de masa corporal elevado, el antecedente de infarto de miocardio, la diabetes, el síndrome metabólico y el tiempo de clamp),<sup>7</sup> existen otros factores específicos que detallaremos a continuación.

Aunque todavía se encuentra en investigación, hay evidencias respecto de una respuesta inflamatoria posquirúrgica, que se expresa como un incremento de los niveles de marcadores de la inflamación, como proteína C reactiva e interleucina 6.<sup>8,9</sup> El rol del estrés oxidativo en la aparición de FA luego de una cirugía de revascularización con circulación extracorpórea ha sido destacado en un estudio reciente, que comprobó un aumento significativo de los marcadores séricos de estrés oxidativo en los pacientes que desarrollaron FA.<sup>10</sup>

Un metaanálisis dejó en evidencia que la utilización de antioxidantes como N-acetilcisteína, ácidos grasos poliinsaturados y vitamina C antes de la cirugía redujo la incidencia de FA posquirúrgica.<sup>11</sup> Sin embargo, más allá de estos resultados prometedores en relación con los antioxidantes, no existe consenso respecto de su utilidad en la prevención de la FA.

Mientras que algunos ensayos demuestran que el volumen de grasa pericárdica es una variable independiente para el desarrollo posquirúrgico de FA,<sup>12,13</sup> otros estudios han evaluado la influencia de la apnea obstructiva del sueño sobre la aparición de esta arritmia. Así, un metaanálisis, que incluyó investigaciones en las que se utilizó polisomnografía para el diag-

nóstico de apnea del sueño, confirma que dicho cuadro es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA poscirugía de revascularización miocárdica.<sup>14,15</sup>

Un puntaje de riesgo sencillo y de bajo costo, propuesto para predecir la ocurrencia de FA, incluye diferentes variables: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, indicación de cirugía con carácter de emergencia, necesidad de balón de contrapulsación antes de la cirugía, cirugía valvular, depresión severa de la función sistólica del ventrículo izquierdo e insuficiencia renal con clearance de creatinina <15 ml/hora. Los autores consideran que un score  $\geq 3$  indica un riesgo elevado y, en tal caso, recomiendan la profilaxis con amiodarona, en tanto el uso de bloqueantes  $\beta$  quedaría reservado para los pacientes con un valor <3.<sup>16</sup>

Aunque Kolek y colaboradores diseñaron un modelo clínico-genético para predecir qué pacientes tienen más chance de padecer FA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca, los resultados indican que el componente genético aporta una contribución sólo marginal y sería apenas una variable más.<sup>17</sup> Por otra parte, un análisis retrospectivo de 815 pacientes sometidos a cirugía cardíaca encontró una correlación positiva entre la incidencia de FA y la cantidad de transfusiones de hemoderivados.<sup>18</sup>

Al analizar los cambios del ritmo en la hora previa al inicio de la FA, en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, se detectó la presencia de extrasístoles supraventriculares frecuentes, episodios breves de taquicardia auricular y menor frecuencia cardíaca.<sup>19</sup> En un estudio prospectivo poscirugía de revascularización miocárdica, también se observó que una respuesta anormal de la turbulencia de la frecuencia cardíaca, siguiendo a extrasístoles, se asoció con un aumento de FA tanto en la fase intrahospitalaria como en el seguimiento alejado.<sup>20</sup> La morfología de la onda P en las derivaciones aVR y V1 es un potente predictor de la FA poscirugía cardíaca. Así, una escasa negatividad en aVR y una gran positividad o morfología bimodal en V1, tienen valor pronóstico y podrían ser una guía para la profilaxis en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.<sup>21</sup>

Entre los métodos complementarios para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar FA luego de una cirugía cardíaca, la ecocardiografía ha sido uno de los más analizados. De todos los parámetros ecocardiográficos, el volumen, el área y la fracción de eyección de la aurícula izquierda fueron los únicos predictores independientes para la aparición de FA.<sup>22</sup> La duración total de activación auricular (desde el inicio de la onda P en DII hasta el pico de la onda A en el Doppler mitral) >147,3 msec también se postuló como variable independiente para el desarrollo de FA, en pacientes que serían sometidos a cirugía de revascularización.<sup>23,24</sup>

## Prevención de la FA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca

Las guías de la European Society of Cardiology (ESC) para el manejo de la FA publicadas en 2016 proponen a los bloqueantes  $\beta$  (recomendación IB), seguidos por la amiodarona (IIa), para la prevención de la arritmia.<sup>6</sup> Un metaanálisis evaluó la utilidad del carvedilol en la prevención de la FA debido a su efecto bloqueante  $\beta$  no selectivo, antioxidante, antiinflamatorio y su propiedad de bloquear múltiples canales catiónicos. El carvedilol redujo en forma significativa la incidencia de FA poscirugía cardíaca y fue superior al metoprolol. De todas maneras, se requieren estudios prospectivos aleatorizados.<sup>25-27</sup>

La administración profiláctica de amiodarona disminuye la incidencia de FA luego de la cirugía cardíaca, acorta significativamente la internación y reduce la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) y taquiarritmias ventriculares, pero no disminuye la mortalidad posoperatoria.

En comparación con el placebo, el sotalol se asoció con una disminución del 64% en la incidencia de FA poscirugía cardíaca, pero no tuvo impacto sobre la duración de la estancia hospitalaria, el riesgo de ACV ni la mortalidad.<sup>5</sup> Además, aumentó el riesgo de bradicardia y “torsades des pointes”, en especial, en los pacientes con trastornos hidroelectrolíticos.

Si bien se conoce la importancia de la hipomagnesemia como factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca, algunos metaanálisis no apoyan la administración profiláctica de sulfato de magnesio por vía intravenosa.<sup>28</sup>

Las estatinas, al disminuir la respuesta inflamatoria, se han asociado con una reducción del 22-34% del riesgo de desarrollo posquirúrgico de FA.<sup>29</sup> También los corticoides, gracias a su potente efecto antiinflamatorio, se han asociado con una reducción del 26-45% en la presentación de FA poscirugía cardíaca y un acortamiento de la internación. Sin embargo, a estos beneficios se contraponen efectos adversos como la alteración del metabolismo de la glucosa y una mayor predisposición a infecciones, por lo que el empleo de corticoides es controvertido.<sup>30</sup>

Con respecto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina, varios estudios retrospectivos han reportado que no modifican la incidencia de FA luego de la cirugía cardíaca, a lo que debe sumarse un potencial efecto deletéreo sobre la función renal.

La eficacia y la seguridad de la colchicina en la prevención de la FA poscirugía cardíaca han quedado en evidencia en estudios recientes y son objeto de evaluación en otros estudios en curso;<sup>31</sup> sin embargo, existen estudios aleatorizados que prueban que la colchicina, si bien previene el síndrome pospericardiotomía, no disminuye la incidencia de FA.<sup>32</sup>

## Opciones no farmacológicas

Aunque hay metaanálisis que sostienen la utilidad de la estimulación auricular para la prevención de la FA en el posoperatorio de la cirugía cardíaca, estudios recientes no han podido confirmar esta hipótesis. No obstante los datos incluidos en la bibliografía, este procedimiento podría vincularse con inconvenientes técnicos con potencial efecto proarrítmico (como el mal funcionamiento de los cables con las consiguientes fallas de sensado o de estimulación).<sup>33</sup>

La pericardiotomía posterior también se ha propuesto como opción para reducir la incidencia de FA. Sin embargo, Kongmalai y colaboradores demostraron que, además de no lograr este objetivo, incrementa las complicaciones.<sup>34</sup>

Sobre la base de la menor incidencia de FA posquirúrgica en pacientes sometidos a trasplante cardíaco (atribuible a una deservación autonómica),<sup>35</sup> un reciente estudio piloto aleatorizado sugiere el mapeo y la ablación de ganglios autonómicos durante la cirugía de revascularización miocárdica, aunque los autores resaltan la necesidad de un futuro metaanálisis.<sup>36</sup>

Finalmente, un estudio aleatorizado demuestra que la aplicación de un parche de hidrogel con amiodarona sobre el epicardio de ambas aurículas es una técnica sencilla, rápida y eficaz, que disminuye significativamente la incidencia de FA poscirugía cardíaca, sin las complicaciones sistémicas de dicho fármaco.<sup>37</sup>

## Tratamiento

El tratamiento de la FA poscirugía cardíaca depende principalmente de la tolerancia hemodinámica. En los pacientes estables, se debe buscar la conversión a ritmo sinusal dentro de las 24 horas del inicio de la arritmia. Para ello, en primer lugar, se deben corregir los factores desencadenantes (dolor, efecto deletéreo de agentes inotrópicos, alteraciones del medio interno, anemia e hipoxia), tras lo cual hay que recurrir a los fármacos antiarrítmicos (de los



cuales, la amiodarona es el más efectivo). Para el control de la frecuencia cardíaca son útiles los bloqueantes  $\beta$  o los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos, aunque hay ocasiones en que se debe administrar digoxina.

En los pacientes sintomáticos o con inestabilidad hemodinámica, se debe realizar cardioversión eléctrica sincronizada con urgencia. Dado que el riesgo de ACV está incrementado, se debe iniciar anticoagulación con heparina o antagonistas de la vitamina K, si la FA persiste más de 48 horas.

## Conclusiones

La FA es la arritmia que ocurre con mayor frecuencia luego de la cirugía cardíaca y, además de causar deterioro hemodinámico, es un factor de riesgo de ACV y aumenta la mortalidad. Su incidencia depende del tipo de cirugía cardíaca.

Una adecuada profilaxis acorta el tiempo de internación y reduce la morbimortalidad. Dado que está claramente demostrado el efecto beneficioso de los bloqueantes  $\beta$  en la prevención de la FA, estos fármacos deben ser utilizados como rutina en ausencia de contraindicaciones. El sotalol, aunque es superior a los bloqueantes  $\beta$ , se asocia con efectos adversos. Si el efecto de los bloqueantes  $\beta$  es insuficiente o su administración está contraindicada, debería utilizarse amiodarona.

## FA en pacientes con hipertiroidismo

### Epidemiología

El hipertiroidismo clínico se caracteriza por niveles bajos o no detectables de tirotrófina (TSH) y niveles elevados de triiodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ) en plasma. En los casos de hipertiroidismo subclínico, se observan niveles plasmáticos bajos de TSH con valores de  $T_3$  y  $T_4$  dentro del rango normal.

La FA es la complicación cardiovascular más frecuente en estos pacientes, con una incidencia estimada del 10-25%.<sup>38</sup> En el estudio de Framingham, el riesgo de padecer FA en el lapso de 10 años de los pacientes con TSH baja ( $<0,1$  mU/L) fue 3 veces mayor que el de los pacientes con TSH normal (28 versus 11%).<sup>39</sup> Otro estudio observacional con un seguimiento de 8 años identificó el bajo nivel de TSH (cuartilo inferior) como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA.<sup>40</sup>

La prevalencia de FA en los pacientes con hipertiroidismo clínico es del 13,7%, en tanto que es del 12,7% en aquellos con hipertiroidismo subclínico y del 2,3% en los pacientes eutiroides.<sup>41</sup> Osman y colaboradores comprobaron que los factores asociados en forma independiente con la FA en los pacientes con hipertiroidismo son la edad, el antecedente de insuficiencia cardíaca, la diabetes, la hipertensión arterial o la existencia de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.<sup>42</sup>

Finalmente, se observó hipertiroidismo en el 3,2% de una población con FA de comienzo reciente y sin disfunción tiroidea conocida, en comparación con el 1% de la población general.<sup>43</sup> El riesgo de padecer hipertiroidismo fue sustancialmente mayor en varones jóvenes de mediana edad.

### Mecanismos

Las hormonas tiroideas tienen un impacto significativo sobre la función del aparato cardiovascular y, en caso de hipertiroidismo, producen por medio de acciones genómicas (es decir, a nivel del núcleo celular) y no genómicas un incremento del tono simpático y una



disminución del tono vagal con el consiguiente aumento de la frecuencia cardíaca.<sup>44</sup> El gasto cardíaco aumenta debido a la disminución de la resistencia vascular sistémica y el incremento de la frecuencia cardíaca y el volumen intravascular, asociado con el aumento de la contractilidad y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La acción de las hormonas tiroideas sobre las propiedades electrofisiológicas cardíacas ha sido ampliamente evaluada en modelos experimentales. En individuos con hipertiroidismo, se ha observado aumento del automatismo, disminución de la duración del potencial de acción y el período refractario auricular efectivo, alteración del funcionamiento y la expresión de los canales iónicos y aumento de la actividad gatillada en las venas pulmonares.<sup>45</sup>

Asimismo, hay un marcado incremento de los marcadores de la inflamación, como proteína C reactiva de alta sensibilidad,<sup>46</sup> y los niveles de autoanticuerpos contra los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y muscarínicos de tipo 2.<sup>47</sup> Ambas situaciones se han asociado de manera independiente con el desarrollo de FA en pacientes con hipertiroidismo.

## Tratamiento

El principal objetivo terapéutico en estos pacientes es restablecer el estado eutiroides con carbimazol, metimazol, propiltiouracilo o yodo radiactivo. En algunos casos, está indicada la tiroidectomía total para una rápida reversión de la tirotoxicosis.<sup>48</sup> También pueden ser útiles el perclorato de potasio o los corticoides.

En general, la cardioversión de la FA resulta inefectiva o se observa una alta tasa de recurrencias, en tanto no se logre un estado eutiroides.<sup>49</sup> Por lo tanto, el tratamiento de la FA en los pacientes con hipertiroidismo comienza con el control de la frecuencia cardíaca con bloqueantes  $\beta$  (en especial, en ausencia de insuficiencia cardíaca descompensada).<sup>50</sup> Estos fármacos favorecen el control de la ansiedad o los temblores asociados con la sobreexpresión de receptores  $\beta_1$ . En la tabla 8-1 se describen los distintos bloqueantes  $\beta$  utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo, según las recomendaciones de la American Thyroid Association y la American Society of Clinical Endocrinologists (ATA/ASCE).<sup>48</sup>

Si hay contraindicaciones para el empleo de bloqueantes  $\beta$ , pueden utilizarse antagonistas del calcio (diltiazem o verapamilo), aunque debe considerarse que estas drogas exacerban el efecto de las hormonas tiroideas sobre el músculo liso vascular con el riesgo de producir hipotensión arterial severa.<sup>51</sup> La digoxina también es una opción para el control de la respuesta ventricular, aunque las variaciones hemodinámicas y autonómicas que ocurren con el hipertiroidismo producen una resistencia al efecto de la digital, hacen necesarias mayores dosis y, por consiguiente, aumentan el riesgo de toxicidad.

Una vez alcanzado el estado eutiroides, es frecuente que ocurra la reversión espontánea a ritmo sinusal. Nakazawa y colaboradores demostraron dicho efecto en el 62% de los pacientes, en las 8-10 semanas posteriores a la normalización de la función tiroidea.<sup>52</sup> Muy pocos pacientes revierten espontáneamente una vez transcurrido dicho lapso.

En un estudio de Siu y colaboradores, la tasa de mantenimiento del ritmo sinusal en los pacientes con FA persistente, que fueron sometidos a cardioversión eléctrica una vez normalizada la función tiroidea, fue mayor que en los pacientes con FA y sin hipertiroidismo.<sup>53</sup>

El tratamiento anticoagulante de los pacientes con FA asociada con hipertiroidismo continúa siendo un tema de controversia. Chen y colaboradores observaron valores elevados de dímeros D y un incremento significativo del riesgo de ACV isquémico en los pacientes hipertiroides, en comparación con los individuos con FA y sin hipertiroidismo;<sup>54</sup> sin embargo, la edad era más avanzada y el puntaje CHADS2 promedio era mayor. Por otra parte, en un estudio de Bruere y colaboradores, que incluyó 8962 pacientes con FA, el hipertiroidismo no

Tabla 8-1. Bloqueantes $\beta$ recomendados por ATA/ASCE para el tratamiento del hipertiroidismo*			
Fármaco	Dosis	Frecuencia	Consideraciones
Propranolol	10-40 mg	TID-QID	Bloqueo no selectivo de receptores $\beta$ -adrenérgicos Prolongada experiencia con su uso Las dosis altas pueden bloquear la conversión de $T_4$ a $T_3$ Agente preferido durante la lactancia
Atenolol	25-100 mg	QD o BID	Relativa selectividad $\beta_1$ Aumento de la compliance
Metoprolol	25-50 mg	QID	Relativa selectividad $\beta_1$
Nadolol	40-160 mg	QD	Bloqueo no selectivo de receptores $\beta$ -adrenérgicos Administración 1 vez al día Menor experiencia con su uso Las dosis altas pueden bloquear la conversión de $T_4$ a $T_3$
Esmolol	50-100 $\mu$ g/kg/minuto como infusión IV		Tratamiento de la tirotoxicosis o la tormenta tiroidea en la UCI

\* Adaptada con autorización de la referencia 48.

BID, 2 veces/día; QD, 1 vez/día; QID, 4 veces/día; TID, 3 veces/día.

constituyó un factor de riesgo independiente de ACV o embolia sistémica.<sup>55</sup> En un paciente eutiroides con puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0, el riesgo embólico asociado con el antecedente de hipertiroidismo no está definido, por lo que las guías europeas no consideran esta comorbilidad como indicación de anticoagulación.<sup>6</sup>

El hipertiroidismo es un marcador independiente de recurrencia posterior a la ablación por catéter, debido a la presencia de múltiples focos ectópicos tanto en las venas pulmonares como fuera de ellas.<sup>56</sup>

## Amiodarona e hipertiroidismo

El extenso uso de la amiodarona en el contexto de la FA lleva a considerar su potencial efecto deletéreo sobre la función tiroidea. Cada molécula de amiodarona contiene dos átomos de yodo que constituyen el 37,5% de su masa. Así, una dosis diaria de 200 mg provee una cantidad de yodo libre 20-40 veces mayor que la recomendada para el consumo diario.<sup>57</sup> La tabla 8-2 resume las alteraciones atribuibles a la amiodarona que se evidencian en las pruebas de función tiroidea.

Se ha reportado que la amiodarona induce hipertiroidismo en el 5% de los pacientes,<sup>58</sup> y esta afección tiene mayor prevalencia en varones mayores de 65 años y en quienes habitan zonas con déficit de yodo.<sup>59,60</sup> La enfermedad tiene dos formas de presentación clínica. El hipertiroidismo inducido por amiodarona (HT-A) de tipo I ocurre en pacientes con patología tiroidea preexistente, principalmente, enfermedad de Graves latente o bocio nodular. En estos individuos, la sobrecarga de yodo gatilla la síntesis excesiva de hormonas tiroideas y provoca el hipertiroidismo (fenómeno de Jod-Basedow).<sup>59</sup> El HT-A de tipo II ocurre en pacientes con función tiroidea previamente normal y es el resultado de la tiroiditis causada por la toxicidad directa del fármaco. En la actualidad, esta forma de presentación es la más frecuente, con una prevalencia aproximada del 90%, ya que la mayoría de los pacientes son evaluados en busca de enfermedad tiroidea preexistente, antes de ser medicados con amiodarona. La tabla 8-3 describe las diferencias entre ambas formas de HT-A, las cuales tienen importantes implicaciones terapéuticas.

El HT-A de tipo I responde a las tionamidas (metimazol, propiltiouracilo) y el perclorato de potasio, mientras que el HT-A de tipo II responde a la terapia con dosis altas de corticoides y la discontinuación de la amiodarona, lo que lleva a recuperar el estado eutiroides en 3-5 meses. La segunda forma de presentación puede autolimitarse, lo cual no ha sido descrito para el HT-A de

Tabla 8-2. Efectos de la amiodarona sobre las hormonas tiroideas

Hormona	Efecto agudo (<3 meses) sobre la concentración sérica	Efecto crónico (>3 meses) sobre la concentración sérica
T <sub>4</sub> libre y T <sub>4</sub> total	↑ 50%	↑ 20-40% del valor basal
T <sub>3</sub>	↓ 15-20%	Permanece en la franja baja-normal
rT <sub>3</sub>	↑ 200%	↑ 150%
TSH	↑ 20-50% temporal (sin embargo, <20 mUI/ml)	Normal

rT<sub>3</sub>, triiodotironina inversa; T<sub>3</sub>, triiodotironina; T<sub>4</sub>, tiroxina; TSH, tirotrofina.

Tabla 8-3. Diferencias entre las dos formas de hipertiroidismo inducido por amiodarona

Hormona	HT-A de tipo 1	HT-A de tipo 2
Patología tiroidea subyacente	Sí	No
Mecanismo	Excesiva producción de hormonas tiroideas (hipertiroidismo verdadero)	Destrucción del tejido tiroideo (tiroiditis destructiva)
Prevalencia	Más común en áreas con déficit de yodo	Más común en áreas con adecuada cantidad de yodo
Duración de la ingesta de amiodarona	Usualmente, más breve (<1-2 años)	Usualmente, más prolongada (>2 años)
Morfología tiroidea	Bocio multinodular o difuso	Ocasional bocio mínimo
Captación de yodo	Baja, normal o elevada	Baja o ausente
MIBI	Retención tiroidea	Captación ausente
Proporción T <sub>4</sub> :T <sub>3</sub>	Usualmente, <4	Usualmente, >4
Anticuerpos tiroideos/ TRAb	Presentes con enfermedad de Graves	En general, ausentes
Remisión espontánea	No	Posible
Hallazgos de la ecografía tiroidea	Bocio nodular o difuso	Glándula (hipoecoica) normal o bocio mínimo
Hallazgos del Doppler color para flujo	Vascularidad elevada	Vascularidad ausente
Tratamiento médico preferido	Medicación antitiroidea	Corticosteroides
Posterior hipotiroidismo	Poco probable	Posible
Posterior tratamiento de la enfermedad tiroidea subyacente	Probable	No

TRAb, anticuerpos contra receptores de tirotrofina.

tipo I.<sup>58</sup> Por lo tanto, es de fundamental importancia evaluar la función tiroidea antes del inicio del tratamiento, entre 1 y 3 meses después del inicio y, por último, cada 3-6 meses.<sup>48</sup>

La suspensión del tratamiento con amiodarona es una decisión controvertida porque, debido a su prolongada vida media y sus propiedades antagonistas de la T<sub>3</sub> (inhibe la enzima 5-desiodinasa que transforma T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>), puede exacerbar los síntomas de hipertiroidismo.<sup>48,58,59</sup> Cuando la condición cardíaca se encuentra inestable, es preferible continuar con la administración de amiodarona, mientras que en los pacientes con antecedentes de HT-A podría realizarse tratamiento preventivo con yodo radiactivo, antes de reiniciar el tratamiento con amiodarona.<sup>59,61</sup>

## FA y embarazo

### Introducción

Durante el embarazo se producen variaciones hemodinámicas (relacionadas con cambios en el tono autonómico, con los efectos directos de los estrógenos sobre las propiedades electrofisiológicas cardíacas, con la hipopotasemia y, eventualmente, con la presencia de cardiopatía estructural) que generan un estado arritmogénico.

En un estudio reciente con mujeres embarazadas sin cardiopatía, el análisis del electrocardiograma y el ecocardiograma Doppler tisular demostró una marcada prolongación del intervalo de acoplamiento electromecánico auricular y un aumento de la dispersión de la onda P, factores que incrementan el riesgo de FA.<sup>62</sup>

La FA durante el embarazo, aunque es muy rara, suele asociarse con hipertiroidismo y, en el 0,5%-4% de los casos, con una cardiopatía subyacente. Li y colaboradores reportaron la presentación de FA en 2 de cada 100 mil embarazadas hospitalizadas.<sup>63</sup>

En el registro prospectivo, multicéntrico y observacional que incluyó la mayor población de pacientes embarazadas con cardiopatía estructural (ROPAC),<sup>64</sup> las más comunes fueron las cardiopatías congénitas (66%) y, entre las adquiridas, las valvulopatías (25,5%) y otras miocardiopatías (6%). Las cardiopatías congénitas que se asocian con mayor frecuencia con arritmias supraventriculares y FA durante la etapa fértil de la vida son la comunicación interauricular, la anomalía de Ebstein y la transposición de los grandes vasos (sometida a cirugía con las técnicas de Mustard o Senning), con tasas del 7,5, 30 y 50%, respectivamente.<sup>65-67</sup>

En una serie de gestantes con estenosis mitral, la incidencia de FA fue del 2,5% y su inicio estuvo relacionado con insuficiencia cardíaca en el 75% de los casos.<sup>65,68</sup> En otro estudio, el 52% de las mujeres con cardiopatía estructural y episodios previamente documentados de FA presentaron recidivas de la arritmia durante el embarazo.<sup>69</sup> Aunque con menos frecuencia, también presentan FA durante el embarazo las pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, disturbios electrolíticos o embolia de pulmón y aquellas que reciben fármacos con efectos tocolíticos (terbutalina y nifedipina).

Durante el embarazo, la incidencia de cardiopatía isquémica se correlaciona en forma positiva con la mayor edad gestacional y la existencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo, factores que incrementan el riesgo de FA. La FA solitaria constituye una situación clínica excepcional.

Debido a la baja incidencia de FA durante la gestación, existe una escasez de estudios controlados y con un número adecuado de pacientes destinados a evaluar la seguridad y la eficacia de las distintas opciones terapéuticas (fármacos antiarrítmicos, cardioversión eléctrica, tratamiento anticoagulante), a tal punto que las recomendaciones establecidas por consenso del American College of Cardiology, la American Heart Association y la Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) se fundamentan en un nivel de evidencia C.<sup>50</sup>

### Tratamiento farmacológico

Durante el embarazo, la absorción, la distribución, la metabolización y la excreción de los fármacos se encuentran alteradas debido a los cambios fisiológicos que acontecen en esta etapa. El mayor tiempo de vaciamiento gástrico e intestinal puede afectar la absorción, mientras que el aumento del volumen intravascular incrementa el volumen de distribución. Las concentraciones de albúmina disminuyen, por lo que aumenta la

fracción de fármacos que circulan libres en el plasma. Por otra parte, el aumento del gasto cardíaco incrementa el filtrado glomerular y, consecuentemente, el clearance por orina. El incremento de la actividad de la citocromo P450 hepática, mediado por la acción de los estrógenos y la progesterona, aumenta la metabolización. Cuando se analiza la administración de un agente antiarrítmico también se deben tener en cuenta las modificaciones en los niveles plasmáticos, asociadas con el pasaje a través de la barrera placentaria, y el beneficio de la reducción o la eliminación de la arritmia se debe comparar con los efectos indeseables del tratamiento.

El riesgo general de malformaciones congénitas durante el embarazo es del 1-3% y sólo el 10% de éstas se asocia con el uso de diversos fármacos. El riesgo es mayor durante el primer trimestre y depende del tipo de fármaco, la duración de la exposición, la susceptibilidad genética y la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Debido a que pueden tener efectos teratogénicos y proarrítmicos, demorar el crecimiento intrauterino y provocar bradicardia e hipotensión, los fármacos antiarrítmicos no deberían utilizarse durante el primer trimestre de embarazo o, de lo contrario, deberían administrarse a la menor dosis posible y durante un breve período.

El conocimiento de los efectos adversos de los fármacos durante el embarazo (tabla 8-4) proviene de reportes de casos o estudios observacionales con pequeño número de pacientes (nivel de evidencia C). La FDA de Estados Unidos categoriza los fármacos de la siguiente manera, según el riesgo de provocar complicaciones durante la gestación:<sup>70</sup>

**Categoría A:** ausencia de riesgo comprobada en estudios controlados.

**Categoría B:** falta de evidencia de riesgo en estudios adecuados. Efectos adversos en animales o posibilidad remota de daño fetal.

**Categoría C:** no se dispone de estudios controlados con personas. Riesgo fetal comprobado en estudios con animales.

**Categoría D:** evidencia positiva de riesgo durante el embarazo.

**Categoría X:** contraindicado durante el embarazo.

**Categoría N:** no clasificado.

Esta clasificación presenta importantes limitaciones ya que no contempla factores tales como la dosis y la duración del tratamiento y la edad gestacional en el momento de la exposición a la droga, a lo que se suma la ausencia de datos respecto de la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos incorporados a la práctica médica.

Los bloqueantes  $\beta$  atraviesan la barrera placentaria y se asocian con los efectos adversos previamente mencionados. Se prefieren los agentes con efecto bloqueante  $\beta_1$  y  $\alpha$ , para abolir la interferencia con la relajación uterina y la vasodilatación mediada por el efecto  $\beta_2$ . El acebutolol y el pindolol han sido reubicados por la FDA en la categoría B y, junto al metoprolol (C), son considerados agentes de primera elección. Existe una amplia experiencia con el uso de propranolol sin riesgos ostensibles. Durante el primer trimestre del embarazo, se debería evitar el uso de bloqueantes  $\beta$ , y particularmente atenolol (categoría D), porque se asocia con un riesgo elevado de demora del crecimiento intrauterino.

En el estudio observacional retrospectivo con el mayor número de pacientes reportado en la bibliografía, Meidahl Petersen y colaboradores observaron que el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante el embarazo se asoció con mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso para la edad gestacional y mortalidad perinatal (esto último relacionado específicamente con el uso de labetalol).<sup>71</sup> Concluyeron que el labetalol no es más seguro que otros bloqueantes  $\beta$  durante el embarazo. No hay datos suficientes en relación con la eficacia y la seguridad del bisoprolol y el carvedilol, por lo cual su administración no es recomendable en gestantes.

Tabla 8-4. Efectos adversos de los antiarrítmicos durante el embarazo

Categoría					
Droga	Clase	FDA	Efectos adversos	Lactancia	Comentarios
Control del ritmo					
Quinidina	IA	C	Trombocitopenia materna y fetal; toxicidad VIII par; torsade des pointes	Compatible	En dosis supratrapéuticas: aborto, parto prematuro
Flecainida	IC	C	Contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca Teratogénica en animales (sin reportes en humanos)	Compatible	De primera línea para taquicardia supraventricular fetal
Propafenona	IC	C	Contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca	Desconocido	
Amiodarona	III	D	Disfunción tiroidea congénita, parto prematuro, bajo peso al nacimiento, malformaciones y ↑ QT en el neonato	Hipotiroidismo	Evitar (en especial, durante el primer trimestre)
Dronedarona	III	X	Teratogénica en animales (malformaciones viscerales y esqueléticas), bajo peso al nacimiento	Desconocido	
Sotalol	III	B	Torsade des pointes, bradicardia fetal	Compatible	
Ibutilida	III	C	Torsade des pointes	Desconocido	Escasa experiencia con su uso durante el embarazo
Vernakalant	III		Hipotensión, aleteo auricular, bradicardia	Desconocido	No probada durante el embarazo. Se recomienda no utilizarla, si existen otras opciones
Control de la frecuencia cardíaca					
Bloqueantes β	II	C/D	Demora del crecimiento intrauterino, bradicardia fetal, hipoglucemia, hiperuricemia, apnea fetal, parto prematuro	Evitar atenolol, metoprolol y propranolol	Se reportó aumento de la mortalidad perinatal con labetalol
Verapamilo	IV	C	Hipotensión, bradicardia fetal, bloqueo AV	Compatible	Utilizar con precaución
Diltiazem	IV	C	No se han descrito efectos en humanos. En animales, aumento de la mortalidad fetal y efectos teratogénicos	Compatible	Limitada experiencia con su uso durante el embarazo
Digoxina	—	C	Bajo peso al nacer	Compatible	La intoxicación digitalica en la madre se asoció a mortalidad fetal

Para el control de la frecuencia cardíaca, se recomienda utilizar en primer término bloqueantes β-adrenérgicos y bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos. Si estos agentes estuviesen contraindicados, se debería considerar la digoxina. Según las guías norteamericanas, cualquiera de estas drogas puede ser elegida como tratamiento de primera línea.

Para la cardioversión farmacológica de la FA de reciente comienzo, en ausencia de cardiopatía estructural, la ESC recomienda la administración de ibutilida o flecainida (indicación de clase IIb, con nivel de evidencia C), en tanto las guías estadounidenses postulan el uso de quinidina o procainamida (ambas como indicación de clase IIb, con nivel de evidencia C).

## Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica constituye una opción terapéutica cuando la FA es refractaria a los fármacos antiarrítmicos o cuando existe un severo deterioro hemodinámico, que pone en peligro a la madre o el feto. Sin embargo, durante el tercer trimestre de embarazo aumenta el riesgo de que el feto sea alcanzado por una mayor intensidad de energía, ya que el líquido amniótico y el músculo uterino son excelentes conductores de la electricidad.<sup>72-74</sup>

La FA con alta respuesta ventricular, en presencia de preexcitación ventricular, constituye otra clara indicación. El incremento del volumen sanguíneo, la hemodilución y la cardiomegalia, asociados con cambios en el volumen torácico y pulmonar, no modifican la impedancia transtorácica, de manera que una embarazada requiere una cantidad de energía similar a la que necesita la población general para que la cardioversión eléctrica sea efectiva. Debido al bajo nivel de energía que llega al útero y el elevado umbral fibrilatorio del corazón fetal, es poco probable que ocurra un efecto proarrítmico sobre el feto.<sup>75,76</sup> La información disponible proviene de reportes de casos, estudios observacionales con escaso número de pacientes<sup>77,78</sup> y reportes relacionados con la seguridad y la eficacia del uso del cardiodesfibrilador implantable durante el embarazo.<sup>79-81</sup>

Aunque la emisión de un choque de hasta 400 J ha demostrado en general ser segura para el feto en cualquier etapa del embarazo, también se ha asociado con complicaciones: bradicardia fetal, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, contracciones uterinas persistentes y estrés fetal con la consecuente necesidad de una cesárea de urgencia.<sup>82</sup> Estudios previos con pacientes embarazadas tratadas con un cardiodesfibrilador implantable no reportaron efectos adversos en el feto, con la excepción de un aborto espontáneo en una mujer que recibió el choque eléctrico durante la cuarta semana, razón por la cual los autores advierten sobre el riesgo potencial de esta terapia en las etapas tempranas de la gestación.<sup>79</sup> En nuestra experiencia, hubo un desprendimiento parcial de placenta, luego de un cuadro de tormenta eléctrica por taquicardia ventricular polimórfica, a las 20 semanas de un embarazo gemelar univitelino; la gestación continuó libre de eventos y a las 38 semanas ocurrió el nacimiento por cesárea de gemelos de bajo peso para la edad gestacional.

La cardioversión eléctrica debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario constituido idealmente por un anestesiólogo, un cardiólogo, un pediatra y un obstetra y se debería llevar a cabo en un ámbito propicio para la realización de una cesárea de urgencia con monitoreo fetal. La paciente debe ser posicionada en decúbito lateral izquierdo (especialmente, durante el tercer trimestre), bajo anestesia general con intubación endotraqueal y control estricto de los gases en sangre, la presión arterial y también el tono uterino.<sup>83</sup> Los episodios prolongados de hipoxia pueden causar vasoconstricción de la arteria uterina, lo que reduce la circulación uteroplacentaria y aumenta el riesgo de hipoxia, acidosis y muerte fetal.

Las pautas del sostén vital cardiovascular avanzado aconsejan realizar una descarga inicial bifásica de 100 J con las paletas en posición anteroposterior.<sup>84</sup> Sin embargo, un estudio multicéntrico reciente demostró que hubo reversión a ritmo sinusal en el 60% de los pacientes que recibieron descargas de sólo 100 J, pero el porcentaje se elevó al 90% con choques de 200 J.<sup>85</sup> Consideramos que la elección del nivel de energía inicial debe basarse en la condición clínica y hemodinámica de la gestante.

## Terapia anticoagulante

Durante el embarazo, se produce una resistencia a la proteína C activada, disminuye la concentración de proteína S y aumentan los factores I, II, V, VII, VIII, X y XII, así como la actividad de los inhibidores del plasminógeno 1 y 2. El efecto neto es un estado de hipercoagulabilidad destinado a prevenir la hemorragia durante el parto.



La incidencia de embolias en pacientes embarazadas con FA crónica es del 2-10%. El registro ROPAC analizó la presentación de efectos adversos en 212 pacientes con prótesis valvulares mecánicas y 2620 pacientes con otras cardiopatías, pero sin prótesis valvulares, y halló en las primeras un incremento significativo de la morbilidad materna y fetal (tabla 8-5).<sup>64</sup>

La tasa de nacidos vivos libres de eventos fue del 58% en mujeres con prótesis valvulares mecánicas, 78% en cardiopatas embarazadas sin prótesis mecánicas y >90% en ausencia de enfermedad cardíaca.

Las válvulas biológicas se asocian con un bajo riesgo embólico y en general no requieren terapia anticoagulante, aunque la gestación puede acelerar los procesos degenerativos que habitualmente las afectan, con la consiguiente falla valvular. En las embarazadas con prótesis valvulares mecánicas (especialmente, las de primera generación, en posición mitral), FA y antecedentes de embolia o disfunción ventricular, la incidencia de eventos embólicos es del 25-35%, es decir, considerablemente mayor que en las mujeres no gestantes (1,2-4%). La frecuencia de presentación de esta complicación parece haber disminuido con el advenimiento de las prótesis bivalvas de nueva generación (en particular, las que se ubican en posición aórtica), en ausencia de los factores de riesgo previamente mencionados.<sup>86-91</sup>

La warfarina y otros derivados cumarínicos son los agentes anticoagulantes más efectivos para la prevención de los accidentes embólicos durante el embarazo;<sup>92</sup> sin embargo, atraviesan la barrera placentaria y pueden producir graves malformaciones fetales, si se administran entre las semanas 6 y 12 de gestación. La embriopatía asociada con warfarina se caracteriza por la presentación de hipoplasia nasal, epífisis punteadas, hipoplasia de las extremidades, bajo peso al nacer, pérdida auditiva y anomalías oftálmicas. Su incidencia es cercana al 10% cuando los derivados cumarínicos se administran durante el primer trimestre de la gestación y se reduce a un nivel similar al correspondiente a la población no tratada cuando tales anticoagulantes son sustituidos por heparina entre las semanas 6 y 12 de gestación. Este efecto adverso es dependiente de la dosis y, cuando se obtienen niveles terapéuticos adecuados con dosis de warfarina <5 mg, fenprocumón <3 mg o acenocumarol <2 mg, la incidencia de la embriopatía disminuye a menos del 3%. Se han observado abortos espontáneos, hemorragias fetales, muerte fetal y daño neurológico grave asociado con microhemorragias cerebrales, al utilizar estos anticoagulantes durante el segundo y el tercer trimestres de embarazo.

Las heparinas de bajo peso molecular, como enoxaparina, dalteparina y nandroparina, no atraviesan la barrera placentaria, carecen de efectos teratogénicos y, en comparación con la heparina no fraccionada, ofrecen ventajas tales como una respuesta antitrombótica más predecible, menor incidencia de complicaciones hemorrágicas o abortos espontáneos y menor ocurrencia de osteoporosis y trombocitopenia.<sup>93</sup> Cada heparina de bajo peso molecular posee propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas particulares y un específico nivel terapéutico adecuado. La eficacia y la seguridad de la enoxaparina en embarazadas con prótesis valvulares mecánicas y alto

**Tabla 8-5. Presentación de efectos adversos en embarazadas con prótesis valvulares y sin ellas\***

Evento	Cardiopatas con prótesis valvulares mecánicas (%)	Cardiopatas sin prótesis valvulares (%)
Mortalidad materna	1,4	0,2 <sup>§</sup>
Eventos trombóticos	6,1	0,4 <sup>§</sup>
Eventos hemorrágicos	23	5 <sup>§</sup>
Abortos espontáneos	15,6	1,7 <sup>§</sup>
Mortalidad fetal	2,8	0,6 <sup>§</sup>

\* Adaptada con autorización de la referencia 64

<sup>§</sup> p <0,05

riesgo embólico siguen generando controversia, debido a que se han reportado eventos tromboembólicos cuando se la empleó en reemplazo de la warfarina durante el primer trimestre y, más frecuentemente, durante el tercer trimestre del embarazo. En esta etapa de la gestación, el aumento del volumen de distribución y la tasa de filtración glomerular favorece su rápida eliminación, con el consiguiente descenso de la concentración plasmática a niveles subterapéuticos. Por esta razón, todas las guías recomiendan ajustar la dosis de enoxaparina sobre la base de la supervisión periódica de la actividad anti-factor Xa. Ante la imposibilidad de realizar este control, este anticoagulante se contraindica en embarazadas, ya que se han informado trombosis valvulares fatales con el uso de dosis fijas. Por otro lado, también es controvertido el real beneficio de las heparinas de bajo peso molecular en la prevención de la embolia en embarazadas con prótesis valvulares mecánicas. Por cierto, se han documentado eventos embólicos en pacientes tratadas con heparinas de bajo peso molecular, cuyas dosis se ajustaban de manera regular.<sup>94</sup>

El danaparoiide (categoría B) no atraviesa la barrera placentaria ni es teratogénico. Se ha comprobado que es más seguro y efectivo en mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas, cuando se lo utilizó en reemplazo de heparinas de bajo peso molecular, en casos de trombocitopenia inducida por heparina y trombofilias asociadas con intolerancia a estos fármacos. El fondaparinux (categoría N) está indicado para pacientes con trombocitopenia e hipersensibilidad cutánea relacionadas con el uso de heparina. Debido a su prolongada vida media, su capacidad para atravesar la barrera placentaria y la escasa información existente sobre este agente, su uso se debería evitar durante el embarazo. No deben utilizarse el apixabán, el dabigatrán y rivaroxabán, dado que han tenido efectos teratogénicos en animales y se han asociado con un aumento de las complicaciones embólicas en pacientes con prótesis valvulares mecánicas. En síntesis, prótesis y embarazo son contraindicaciones absolutas para el uso de los nuevos anticoagulantes.

Hasta el presente, no se han realizado ensayos clínicos controlados que permitan establecer recomendaciones para una terapia antitrombótica segura y efectiva. En 788 mujeres con prótesis valvulares mecánicas (de primera generación, en más de la mitad de la población), bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K, la incidencia de eventos embólicos fue del 3,9%.<sup>95</sup> En estudios más recientes, la frecuencia de presentación de complicaciones embólicas es variable (tabla 8-6).<sup>96</sup> En resumen, los datos publicados indican que 1 de cada 25 mujeres con prótesis

**Tabla 8-6. Principales resultados finales maternos y fetales\***

Régimen de anticoagulación	% estimado de mortalidad materna (IC 95%)	% estimado de eventos tromboembólicos (IC 95%)	% estimado de nacidos vivos (IC 95%)	% estimado de embriopatías y fetopatías* por warfarina (IC 95%)
AVK (RIN de 2,5-3,5 como objetivo)	0,9 (0,1-1,6)	2,7 (1,4-4)	64,5 (48,8-80,2) <sup>b</sup>	2 (0,3-3,7)
Tratamiento secuencial	2 (0,8-3,1)	5,8 (3,8-7,7)	79,9 (74,3-85,6)	2,2 (0,2-4,3)
HBPM sola	2,9 (0,2-5,7)	8,7 (3,9-13,4)	92 (86,1-98)	NA
HNF sola	NE	11,2 (2,8-19,6)	NE	NA

\* Adaptada con autorización de la referencia 96.

<sup>a</sup> Estas cifras sólo incluyen los casos de “embriopatía por warfarina” (hipoplasia nasal, epfisis punteadas o ambas) resultantes de la exposición a AVK entre las semanas 6 y 9 de gestación y los casos de “fetopatía por warfarina” (anormalidades del sistema nervioso central u oculares) como consecuencia de la exposición a AVK en las siguientes semanas de gestación, más allá de la tasa de anomalías congénitas registrada en la población general de embarazadas.

<sup>b</sup> Representa I<sup>2</sup> mayor que el 75%.

AVK, antagonista de la vitamina K; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada; IC, intervalo de confianza; NA, no aplicable; NE, no estimable; RIN, relación internacional normalizada.

valvulares mecánicas y tratadas con antagonistas de la vitamina K desarrolla trombosis valvular en el transcurso del embarazo.

El registro ROPAC también evaluó diferentes esquemas de anticoagulación y su relación con la presentación de efectos adversos en embarazadas con prótesis valvulares. El uso de antagonistas de la vitamina K durante el embarazo se relacionó con menor número de nacidos vivos ( $p < 0,026$ ) y mayores tasas de abortos espontáneos (28,6 versus 9,2%;  $p < 0,001$ ) y muerte fetal tardía (7,1 versus 0,7%;  $p < 0,016$ ). En la ocurrencia de estos eventos, no hubo diferencias significativas en relación con las dosis usadas (elevadas o bajas) de antagonistas de la vitamina K. Un dato sorprendente de este registro es la amplia variedad de regímenes de anticoagulación utilizados en las pacientes con prótesis valvulares mecánicas, que sólo coinciden en el 20% de los casos con las recomendaciones de los diferentes consensos. Este dato refleja que, en la actualidad, no existe un esquema de anticoagulación universalmente aceptado.

La opción más segura para la madre es el mantenimiento de la anticoagulación durante todo el embarazo (con riesgo de teratogenicidad y fetotoxicidad), mientras que la heparina es más segura para el feto, pero ofrece un menor beneficio en relación con el riesgo embólico materno.

La tabla 8-7 muestra las recomendaciones actuales para el manejo de la anticoagulación en la etapa periparto.<sup>96-100</sup>

Tabla 8-7. Manejo de la anticoagulación en la etapa periparto*		
Método de anticoagulación de la madre		
AVK		
HBPM		
Parto planificado (mediante cesárea o por vía vaginal)		Detener la administración del AVK e iniciar anticoagulación con HBPM o HNF al menos 2 semanas antes del parto
		Administrar la última dosis 36 horas antes del parto planificado; cambiar a infusión de HNF ( <i>bolo de 5000 UI; luego, 1250 UI/hora hasta que el TTPA sea equivalente a 2-3 veces el valor basal</i> ) <sup>a</sup> . Detener la administración de HNF cuando cese el trabajo de parto o 4-6 horas antes de la colocación de un catéter neuroaxial para proveer anestesia regional
Parto de emergencia	Reducción del riesgo de hemorragia materna	Concentrado de complejo protrombínico antes de la cesárea y vitamina K (1-2 mg)
	Reducción del riesgo de hemorragia fetal	Considerar la administración de protamina (nota: sólo revierte parcialmente el efecto anticoagulante de la HBPM)
Reanudación posparto		Se recomienda la cesárea, dado el alto riesgo de hemorragia intracraneana fetal durante el parto por vía vaginal. Si el neonato lo requiere, ajustar las dosis de concentrado de complejo protrombínico y vitamina K de acuerdo con la RIN
		La anticoagulación materna no conlleva ninguna preocupación respecto del feto
		Reiniciar la administración de HNF 4-6 horas después del parto, siempre y cuando no haya posibilidad de hemorragia ( <i>500 UI/hora durante 6 horas [no un bolo]; aumentar a 1000 UI/hora en las siguientes 6 horas, hasta alcanzar el TTPA previo</i> ) <sup>a</sup> . El momento de reintroducción del AVK difiere en los distintos centros de salud. En algunas instituciones, la transición se realiza antes del alta, mientras que en otras la administración de HBPM/HNF continúa durante 5-7 días y la transición al AVK es más gradual para evitar la hemorragia materna

\* Adaptada con autorización de la referencia 96.  
<sup>a</sup> Régimen sugerido; los protocolos locales pueden diferir.  
 AVK, antagonista de la vitamina K; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada; RIN, relación internacional normalizada; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.

Durante el embarazo, el manejo del ACV isquémico o la trombosis valvular debe ser igual que en la población general y no deben dejar de utilizarse agentes trombolíticos, si la condición clínica lo requiere. Estos fármacos no atraviesan la barrera placentaria y, según se ha comprobado en estudios con animales, no tienen efectos teratogénicos. A pesar de ello, luego de su uso se han reportado eventos embólicos (10%), hemorragias uterinas (10%) y desprendimiento de placenta, así como con abortos, parto prematuro y pérdida fetal en el 8% de los casos.

Según las recomendaciones del ACCP, ante un ACV embólico asociado con FA, puede instituirse terapia trombolítica (con activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa) dentro de las 3 horas posteriores al inicio de los síntomas (indicación IA).<sup>101</sup>

En un estudio reciente con pacientes embarazadas con trombosis de prótesis valvulares mecánicas, el tratamiento con activador tisular del plasminógeno produjo en todos los casos la lisis del trombo, sin complicaciones en la madre o el feto.<sup>102</sup>

## FA en pacientes con infarto agudo de miocardio

La FA es común en los pacientes con enfermedad cardiovascular y continúa siendo la arritmia más frecuente en la etapa periinfarto, ya que se presenta en el 2-21% de los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Cuando ocurre dentro de las primeras 24 horas posteriores al evento coronario, suele ser transitoria y se relaciona con isquemia auricular aguda. Es más común en pacientes ancianos y en quienes presentan frecuencia cardíaca elevada o falla ventricular izquierda en el momento de la admisión hospitalaria. Su incidencia es independiente del modo de terapia de reperfusión.<sup>103</sup> El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes  $\beta$  en las fases iniciales del síndrome coronario agudo reduce la incidencia de FA.<sup>104</sup>

La FA como complicación del síndrome coronario agudo, aunque es considerada por muchos clínicos como un evento sin impacto clínico, incrementa el riesgo de ACV isquémico tanto en la etapa intrahospitalaria como en el seguimiento alejado. Asimismo, la FA relacionada con el infarto duplica la mortalidad intrahospitalaria.<sup>105,106</sup> La mortalidad es mayor en los pacientes con infartos extensos y de localización anterior, ya que la rápida respuesta ventricular y la pérdida de la contracción auricular disminuyen el gasto cardíaco.<sup>107</sup>

La FA aguda tiene un peor pronóstico intrahospitalario y a largo plazo, en comparación con la existencia previa de la arritmia, una vez que el análisis se ajusta por edad, sexo o antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, infarto previo, insuficiencia cardíaca y tipo de revascularización.<sup>108-111</sup> En los pacientes con infarto y FA, el peor pronóstico se relaciona con la arritmia, la extensión del daño miocárdico y las comorbilidades.<sup>110</sup> Un subanálisis del registro GRACE demuestra que los pacientes que sufrieron FA en las primeras horas posteriores a un infarto tenían mayor frecuencia cardíaca, mayor puntaje GRACE, menor presión arterial y una internación más prolongada que los pacientes con FA previa o que no presentaron FA.<sup>105</sup>

## Causas

La principal causa de FA en los pacientes que han tenido un infarto es la isquemia auricular. La irrigación de las aurículas no es uniforme en todos los casos. La arteria del nódulo sinusal se origina como rama de la coronaria derecha en el 60% de los pacientes o de la circunfleja en el 40%. La arteria del nódulo AV proviene de la coronaria derecha en el 90% de los casos y de la circunfleja en el 10%. Aunque la arteria del nódulo AV irriga la aurícula izquierda, la mayor parte de la irrigación de dicha cámara depende del ramo auricular izquierdo de la arteria circunfleja.

La FA que ocurre dentro de las primeras 24 horas posteriores al infarto se asocia más comúnmente con necrosis inferior, mientras que la FA de inicio tardío se vincula con infartos extensos de la cara anterior con disfunción ventricular (caso en el cual el papel preponderante no correspondería a la isquemia auricular, sino al estrés mecánico por aumento de las presiones de llenado y el patrón restrictivo por disfunción diastólica e insuficiencia mitral).<sup>112</sup>

La presentación de arritmias se ve favorecida por las alteraciones autonómicas y del medio interno, el aumento de mediadores de la inflamación (proteína C reactiva) y la isquemia, que dan por resultado cambios en el potencial transmembrana, disminución de la velocidad de conducción, dispersión de los períodos refractarios y automatismo anormal.<sup>112</sup> Además, es bien conocido que la insuficiencia renal es un factor predisponente para el desarrollo de FA, como lo han demostrado Raposeiras y colaboradores en individuos con nefropatía inducida por contraste posangioplastia coronaria.<sup>113</sup>

## Tratamiento

La cardioversión eléctrica sincronizada de urgencia debe ser considerada como primera medida si el paciente presenta deterioro hemodinámico, isquemia refractaria al tratamiento o FA de alta respuesta ventricular. De lo contrario —y en ausencia de contraindicaciones—, resulta suficiente el control de la frecuencia con bloqueantes  $\beta$  o bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos. En los pacientes con disfunción ventricular, también puede considerarse la administración de amiodarona o digoxina. Los antiarrítmicos de clase IC se encuentran contraindicados en caso de infarto.

El estudio VALIANT demostró que los pacientes de la rama control del ritmo tuvieron doble mortalidad en los primeros 45 días, en comparación con los pacientes asignados a la estrategia de control de la frecuencia cardíaca.<sup>104</sup> Un metaanálisis sugiere que el uso de estatinas previo al infarto previene la aparición de FA de novo y, aunque el mecanismo no es del todo claro, esto podría deberse al efecto protector de estos fármacos contra la inflamación.<sup>114, 115</sup>

## Conclusión

La presentación de FA en pacientes que han sufrido un infarto se asocia con un incremento de la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares, razón por la cual se requiere un seguimiento cercano tanto intrahospitalario como a largo plazo.<sup>110</sup>

## FA en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White

En presencia de preexcitación manifiesta, la incidencia de FA es mayor, sin que se conozca la razón completamente.<sup>116</sup> En un seguimiento de 500 pacientes con preexcitación y arritmias, observamos FA en 94 casos (18,8%).<sup>117</sup> En 51 de estos individuos, se habían documentado episodios previos de taquicardia por reentrada A-V, mientras que en 43 individuos (8,6% del total), la FA fue la arritmia de presentación. La FA es precedida más comúnmente por taquicardia supraventricular y pocas veces comienza luego de extrasístoles ventriculares.

No se halló correlación entre la presentación de FA y la ubicación de la vía anómala o la duración de su refractariedad. Por otra parte, en ausencia de cardiopatía estructural, observamos la desaparición prácticamente total de los episodios de FA luego de la ablación por catéter de la vía anómala.<sup>118</sup> Esto indica que la vía constituye el elemento crítico para la ocurrencia de la arritmia.

Una característica fundamental del síndrome de Wolff-Parkinson-White es su relación poco frecuente, pero bien conocida, con la muerte súbita. En un estudio de 273 autopsias de individuos menores de 35 años fallecidos en forma súbita, se identificó preexcitación

ventricular en 10 casos (3,6%): 8 con Wolff-Parkinson-White y 2 con síndrome de Lown-Ganong-Levine (en un caso existía un nódulo AV hipoplásico y en otro se halló un tracto aurículo-hisiano).<sup>119</sup> En la gran mayoría de los casos, la muerte súbita se debe a un episodio de FA con alta respuesta ventricular (fig. 8-1), que degenera en fibrilación ventricular. Por lo tanto, el pronóstico de estos pacientes se relaciona con la cantidad de impulsos que la vía es capaz de conducir por unidad de tiempo. La respuesta ventricular durante la FA depende del período refractario anterógrado del haz anómalo, el tono autonómico y la penetración anterógrada y retrógrada ocultas a través del nódulo AV y la vía.<sup>120</sup>

En el 17% de los pacientes asintomáticos y el 50 % de los sujetos sintomáticos con Wolff-Parkinson-White, se observa un intervalo R-R preexcitado <250 mseg durante los episodios de FA.<sup>121,122</sup> Al parecer, habría mayor riesgo de fibrilación ventricular cuando el intervalo R-R preexcitado <250 mseg se conjuga con más de una vía accesoria,<sup>123</sup> lo que resulta lógico, ya que los haces múltiples incrementan la posibilidad de circuitos reentrantes complejos. Por el contrario, la preexcitación intermitente durante el ejercicio,<sup>124</sup> o más aun en estado basal,<sup>125</sup> indica la existencia de un período refractario anterógrado prolongado de la vía anómala. Hemos observado la desaparición de la preexcitación en un tercio de los pacientes con Wolff-Parkinson-White sometidos a una prueba de esfuerzo (fig. 8-2). Debe recordarse que para ser considerada de buen pronóstico, la pérdida de la preexcitación debe ocurrir en forma brusca con el ejercicio; de lo contrario, una progresiva mejoría de la conducción nodal producida por el aumento del tono simpático puede enmascarar una vía con un período refractario corto.<sup>126</sup> La correlación entre los síntomas y las arritmias debería ser documentada por un electrocardiograma. Así, ante un paciente con Wolff-Parkinson-White y síncope es conveniente excluir otras causas (en primer término, el síncope neurocardiogénico), que impedirían que la ablación por catéter resolviese la sintomatología. En la figura 8-3, se observa un ECG de doce derivaciones obtenido de un lactante con síndrome de Wolff-Parkinson-White y episodios reiterados de síncope y convulsiones. Si bien era razonable pensar en las taquiarritmias como causantes de la sintomatología, la demostración de un bloqueo AV completo en el registro Holter (figura 8-4), en coincidencia con los síntomas, llevó al implante de un marcapasos definitivo.<sup>127</sup>

### Conducta ante el paciente con síndrome de Wolff-Parkinson-White asintomático

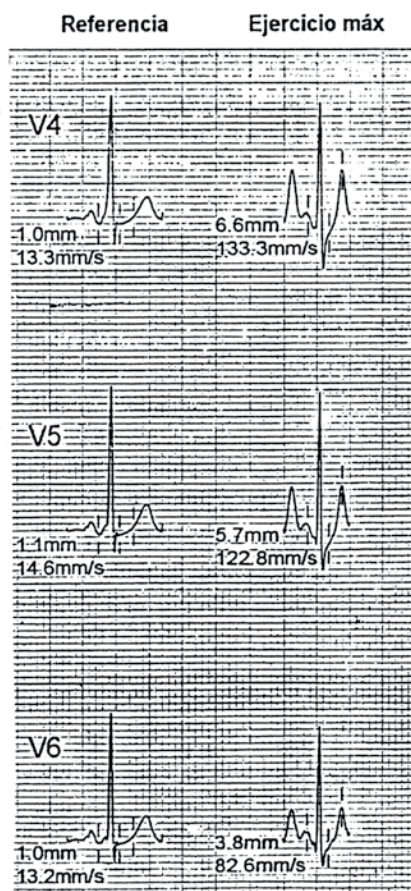
Se debe obtener una rigurosa anamnesis de estos pacientes, en busca de síntomas vinculados con taquiarritmias, como palpitaciones seguidas de poliuria, aceleración de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio sin reducción normal después del mismo o necesidad de maniobras vagales para interrumpir episodios de palpitaciones. Es importante conocer si existen antecedentes de muerte súbita en la familia y realizar electrocardiogramas a los parientes directos, ya que puede haber asociación familiar.

Cabe considerar que las vías accesorias con período refractario corto se presentan en alrededor del 20% de los individuos que padecen este síndrome<sup>128</sup> y, por otra parte, la fibrilación ventricular fue la primera manifestación en el 26 y el 53% de los pacientes con Wolff-Parkinson-White asintomático en las experiencias de Torner Montoya y colaboradores<sup>129</sup> y Timmermans y colaboradores,<sup>130</sup> respectivamente. Si bien durante el seguimiento se ha observado desaparición de la preexcitación en un tercio de los casos,<sup>131</sup> y además, el ciclo de estimulación auricular asociado con conducción 1 a 1 por la vía anómala se prolonga desde la infancia hasta la edad adulta, el riesgo de arritmias malignas no disminuye con la edad en aquellos pacientes asintomáticos en los que persiste el patrón electrocardiográfico.<sup>132</sup>



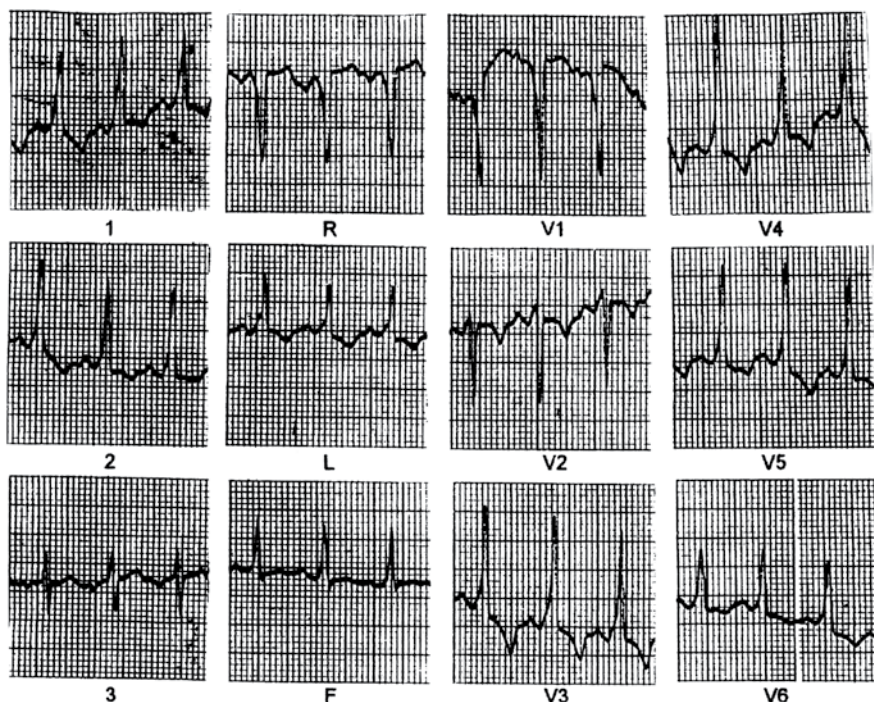


**Figura 8-1.** Fibrilación auricular con alta respuesta ventricular en un paciente con síndrome de Wolff-Parkinson-White. El menor intervalo R-R preexcitado mide 180 mseg. La flecha blanca en la porción superior del trazado señala un complejo sin preexcitación, ya que el impulso fue conducido sólo o mayoritariamente a través del eje nódulo AV/His-Purkinje.



**Figura 8-2.** En una paciente con una vía anómala de localización posteroseptal izquierda, se aprecian preexcitación (a la izquierda) y su desaparición con el esfuerzo máximo.





**Figura 8-3.** ECG de doce derivaciones registrado en un lactante de 6 meses con convulsiones recurrentes. La polaridad de la onda delta sugiere una localización anterior derecha. Reproducida con autorización de la referencia 127.



**Figura 8-4.** Holter obtenido del paciente de la figura 8-3 (velocidad de registro: 6,25 mm/seg). Durante un episodio de convulsión, se observa bloqueo AV completo y ritmo de escape de la unión extremadamente lento e irregular. Reproducida con autorización de la referencia 127.

La ablación por radiofrecuencia de la vía accesoria debe realizarse cuando existen antecedentes familiares de muerte súbita en deportistas de alto rendimiento, pilotos de avión, conductores de ómnibus e individuos con cualquier profesión de la que dependan vidas humanas. Los riesgos de la ablación por catéter deben ser considerados cuidadosamente en los pacientes con vías anómalas próximas al sistema de conducción, debido a la posibilidad de crear un bloqueo AV iatrogénico. En esos casos, hemos tenido excelente resultado al efectuar crioablación por catéter, con preservación de la conducción normal.<sup>133</sup>

## Tratamiento agudo de la FA

En casos de FA preexcitada con alta respuesta ventricular, es obligatoria (indicación clase I)<sup>50</sup> la cardioversión eléctrica para revertir dicha arritmia. Los desfibriladores de onda bifásica son notablemente más eficaces, aunque las razones de dicha superioridad no han sido totalmente aclaradas.<sup>134</sup>

Las únicas drogas que se podrían utilizar en ausencia de inestabilidad hemodinámica para restaurar el ritmo sinusal o, al menos, enlentecer la respuesta ventricular son la procainamida y la ibutilida, pero no están disponibles en nuestro medio. En los pacientes sintomáticos, es recomendable la ablación por catéter, especialmente si el haz anómalo tiene un breve período refractario efectivo anterógrado.

La administración intravenosa de amiodarona, adenosina, digoxina o bloqueantes de los canales de calcio es potencialmente peligrosa en los pacientes con FA y síndrome de Wolff-Parkinson-White, ya que puede provocar una aceleración de la respuesta ventricular con el consiguiente riesgo de fibrilación ventricular.<sup>50</sup>

## FA en pacientes con insuficiencia cardíaca

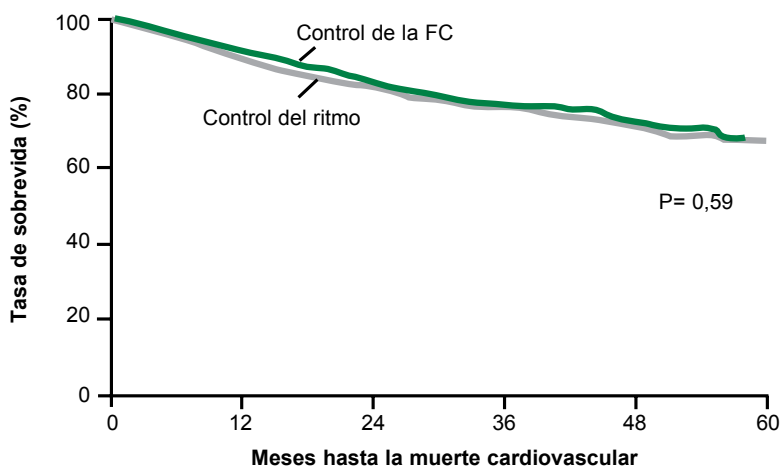
La FA se observa en el 10-50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y hay evidencias de que esta arritmia constituye un predictor independiente de mortalidad.<sup>135-138</sup>

## Tratamiento farmacológico

La amiodarona oral, debido a su escaso efecto inotrópico negativo, es uno de los pocos antiarrítmicos que pueden ser utilizados en presencia de cardiopatía severa.<sup>139</sup> En el estudio CHF-STAT (Congestive Heart Failure with Antiarrhythmic Therapy), que incluyó pacientes con deterioro grave de la función ventricular, la incidencia de FA disminuyó a la mitad entre quienes recibieron amiodarona, en tanto que hubo reversión a ritmo sinusal en el 31% de los tratados con dicho fármaco y el 8% de los del grupo placebo.<sup>140</sup>

En un subanálisis del estudio DIAMOND-CHF, los pacientes con insuficiencia cardíaca y FA o aleteo auricular medicados con dofetilida a partir de la internación tuvieron mayor probabilidad de mantener el ritmo sinusal al año de seguimiento, que aquellos que en forma aleatorizada recibieron placebo (79 versus 42%).<sup>141</sup> Si bien el tratamiento con dofetilida no se asoció con una reducción de la mortalidad total, la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal se vincularon significativamente con una menor mortalidad (IC 95%: 0,3-0,64;  $p = 0,0001$ ). También se observó una disminución en el punto final combinado de mortalidad por cualquier causa y reinternaciones, por lo que dicho estudio demostró que la dofetilida es segura y efectiva para mantener el ritmo sinusal en pacientes con insuficiencia cardíaca y, a la vez, sugirió que el mantenimiento del ritmo sinusal aumenta la sobrevida.

Sin embargo, esta última conclusión no fue confirmada por el estudio AF-CHF (Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure), específicamente diseñado para comparar las estrategias de mantenimiento del ritmo sinusal o control de la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. Este estudio incluyó individuos con fracción de eyección  $\leq 35\%$ , antecedentes de insuficiencia cardíaca sintomática de clase funcional II-IV (NYHA) y FA documentada.<sup>142</sup> La amiodarona fue el fármaco elegido para mantener el ritmo sinusal, mientras que el sotalol y la dofetilida se utilizaron como opciones de segunda línea. Luego de un seguimiento de  $37 \pm 19$  meses, se comprobó muerte cardiovascular en el 27% de los pacientes del grupo control del ritmo y el 25% de aquellos asignados a la rama control de la frecuencia cardíaca ( $p = 0,59$ ) (fig. 8-5). Hubo cruce de una rama a la otra en el 21% de



Control del ritmo	593	514	378	228	82
Control de la FC	604	521	381	219	69

**Figura 8-5.** Mortalidad por causas cardiovasculares en el estudio AF-CHF. Adaptada con autorización de la referencia 142.

los pacientes del grupo control del ritmo (principalmente, por imposibilidad de mantener el ritmo sinusal) y el 10% de aquellos asignados a control de la frecuencia (en general, por agravamiento de la insuficiencia cardíaca). Ocurrió un mayor número de hospitalizaciones, particularmente durante el primer año, entre los pacientes en los cuales se intentó mantener el ritmo sinusal (64 versus 59%,  $p = 0,0001$ ).

Los autores de este estudio concluyeron que “el valor predictivo de la FA en pacientes con insuficiencia cardíaca podría deberse a los trastornos que causan la FA (peor función ventricular, aumento de la activación neurohumoral y presencia de un estado inflamatorio) más que al efecto independiente de la FA”.

Dado que la opción terapéutica farmacológica fue ampliamente predominante en el grupo control del ritmo, el estudio AF-CHF dejó interrogantes acerca del potencial beneficio de la ablación percutánea o quirúrgica de la FA. Además, si se considera que el 36% de los óbitos se debió a muerte arrítmica, fue escaso el número de pacientes con cardiodesfibriladores implantables (7% en el momento de la aleatorización y 9% a lo largo del seguimiento) y el estudio tampoco analizó el impacto de la terapia de resincronización ventricular en los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca. Cabe recordar que estos resultados no pueden extenderse a los pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada.

Un metaanálisis de publicación reciente, que evaluó los resultados de la ablación por catéter en 6 ensayos aleatorizados y no aleatorizados observacionales con un total de 324 pacientes, encontró una mejoría más significativa de la fracción de eyección, la distancia recorrida en la prueba de la caminata de 6 minutos y el cuestionario de calidad de vida de Minnesota, con una aceptable tasa de complicaciones del 4,9%.<sup>143</sup> Por su parte, un estudio de Zhao y colaboradores demostró la mayor prevalencia de gatillos extrapulmonares en pacientes con deterioro de la fracción de eyección sometidos a ablación por catéter de la FA.<sup>144</sup>

En síntesis, una significativa limitación de los fármacos utilizados para la restauración o el mantenimiento del ritmo sinusal es su potencial riesgo proarrítmico. La amiodarona y la dofetilida (la segunda no disponible en nuestro medio) son las únicas opciones seguras para mantener el ritmo sinusal en presencia de insuficiencia cardíaca. Con respecto al control farmacológico de la respuesta ventricular en los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca, es indiscutible el beneficio de los bloqueantes  $\beta$ . También se deberían considerar la digoxina y la amiodarona (esta última siempre que el rango y la duración de la anticoagulación sean adecuados, ya que puede revertir la arritmia con el consiguiente riesgo embólico). Muchos pacientes requieren ajustes periódicos de la medicación para controlar la frecuencia cardíaca y cabe destacar que aún no se ha establecido cuál es la mejor opción terapéutica para la FA.<sup>145</sup>

### Tratamiento eléctrico

El estudio MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies), que incluyó 59 pacientes con insuficiencia cardíaca, deterioro de la función ventricular y FA persistente o permanente con frecuencia ventricular lenta, en los cuales el QRS marcapaseado tenía una duración  $\geq 200$  mseg, no halló diferencias entre el marcapaseo convencional y la resincronización biventricular, en el punto final primario de la prueba de la caminata de 6 minutos.<sup>146</sup> Por su parte, el estudio RAFT, que incluyó 229 pacientes con FA o aleteo auricular permanentes, tanto con adecuada respuesta ventricular como en espera de ablación del nódulo AV, no encontró una diferencia en la respuesta terapéutica según el ritmo de base.<sup>147</sup>

Dos aspectos merecen destacarse en relación con la terapia de resincronización en los pacientes con FA: 1) cuando la arritmia no es permanente, es conveniente identificar las chances de mantenimiento del ritmo sinusal y, en este sentido, recientemente se ha destacado el mal pronóstico de los bloqueos avanzados en la conducción interauricular (lo que se conoce como “síndrome de Bayés”);<sup>148</sup> y 2) con mucha frecuencia es necesario eliminar la conducción nodal para permitir que la estimulación biventricular sea permanente, ya que de lo contrario, la respuesta ventricular irregular impide una adecuada resincronización.<sup>149</sup>

En un metaanálisis que incluyó 5 estudios prospectivos con un total de 1164 pacientes, la resincronización se asoció con mejoría tanto en los pacientes con ritmo sinusal como en aquellos con FA crónica, sin diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad luego de 1 año de seguimiento (RR 1,57; IC 95%: 0,87-2,81).<sup>150</sup> En ambos grupos hubo una mejoría en la clase funcional (-0,9 en los pacientes con ritmo sinusal y -0,84 en presencia de FA), aunque los pacientes con ritmo sinusal tuvieron una mejor evolución en la prueba de la caminata de 6 minutos y el cuestionario de Minnesota. Resulta relevante que los pacientes con FA tratados con resincronización experimentaron una mejoría pequeña, pero estadísticamente significativa, en la fracción de eyección ventricular.

A continuación se enumeran las recomendaciones establecidas por consenso del ACC, la AHA y la Heart Rhythm Society (HRS) para el manejo de la FA en pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>50</sup>

#### Clase I

- El control de la frecuencia cardíaca en reposo y la administración de un bloqueante  $\beta$  o un bloqueante de los canales de calcio no dihidropiridínico se recomiendan para los pacientes con FA persistente o permanente e insuficiencia cardíaca compensada con fracción de eyección preservada (evidencia B).
- La administración intravenosa de un bloqueante  $\beta$  (o un bloqueante de los canales de calcio no dihidropiridínico) en presencia de fracción de eyección preservada se recomienda

para enlentecer la respuesta ventricular durante la FA aguda, en ausencia de preexcitación, con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca manifiesta, hipotensión o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular reducida (evidencia B).

- La administración de digoxina por vía intravenosa o la amiodarona se recomienda para controlar la frecuencia cardíaca en forma aguda en los pacientes con insuficiencia cardíaca (evidencia B).
- La evaluación de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio es útil para ajustar el tratamiento farmacológico, si un paciente refiere síntomas durante la actividad (evidencia C).
- La digoxina es efectiva para controlar la frecuencia cardíaca en reposo, en los pacientes con fracción de eyección reducida (evidencia C).

### **Clase IIa**

- La combinación de digoxina y un bloqueante  $\beta$  (o un bloqueante de los canales de calcio no dihidropiridínico si la fracción de eyección está preservada) es razonable para controlar la frecuencia cardíaca en reposo y durante el esfuerzo, en los pacientes con FA (evidencia B).
- La ablación del nódulo AV con implante de un marcapasos para controlar la frecuencia cardíaca es razonable cuando la terapia farmacológica es insuficiente o mal tolerada (evidencia B).
- La administración intravenosa de amiodarona puede ser útil para controlar la frecuencia cardíaca, cuando otras opciones no son efectivas o están contraindicadas, en los pacientes con FA (evidencia C).
- Tanto el control de la respuesta ventricular como el control del ritmo son razonables en los pacientes con FA y alta respuesta ventricular asociada (o probablemente asociada) con taquimiocardiopatía (evidencia B).
- El control del ritmo es razonable en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, que continúan sintomáticos por la FA, a pesar del control de la frecuencia cardíaca (evidencia C).

### **Clase IIb**

- La administración oral de amiodarona puede considerarse cuando la frecuencia cardíaca en reposo y durante el esfuerzo no puede ser controlada adecuadamente con un bloqueante  $\beta$  (o un bloqueante de los canales de calcio no dihidropiridínico si la fracción de eyección está preservada) o digoxina, solos o en combinación (evidencia C).
- La ablación del nódulo AV puede considerarse cuando la frecuencia no puede controlarse y se sospecha taquimiocardiopatía (evidencia C).

### **Clase III**

- La ablación del nódulo AV no debe realizarse sin un intento farmacológico previo para lograr el control de la frecuencia ventricular (evidencia C).
- No deben administrarse bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos por vía intravenosa, bloqueantes  $\beta$  por vía intravenosa ni dronedarona para el control de la frecuencia cardíaca, en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada (evidencia C).

## *Referencias*

1. Almassi GH, Wagner TH, Carr B y col. Postoperative atrial fibrillation impacts on costs and one-year clinical outcomes: the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Trial. *Ann Thorac Surg* 2015; 99:109.
2. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK y col. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:527.
3. Al-Shaar L, Schwann TA, Kabour A y col. Increased late mortality after coronary artery bypass surgery complicated by isolated new-onset atrial fibrillation: a comprehensive propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1860.
4. Thorén E, Hellgren L, Granath F y col. Postoperative atrial fibrillation predicts cause-specific late mortality after coronary surgery. *Scand Cardiovasc J* 2014; 48:71.



5. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS y col. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003611.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D y col. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Aug 27. Pii: ehw 210 [Epub ahead of print].
7. Ivanovic B, Tadic M, Bradic Z y col. The influence of the metabolic syndrome on atrial fibrillation occurrence and outcome after coronary bypass surgery: a 3-year follow-up study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62:561.
8. Paschalis A, Tousoulis D, Demosthenous M y col. Pre-operative inflammation and post-operative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol* 2014; 173:327.
9. Jacob KA, Nathoe HM, Dieleman JM y col. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Clin Invest* 2014; 44:402.
10. Aras D, Özeke Ö. Postoperative atrial fibrillation and oxidative stress (editorial). *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014; 42:426.
11. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rezaeisadrabadi M y col. Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18:646.
12. Chabra L, Kluger J, Flynn AW y col. Pericardial fat and postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47:584.
13. Drossos G, Koutsogiannidis CP, Ananiadou O y col. Pericardial fat is strongly associated with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:1014.
14. Qaddoura A, Kabali C, Drew D y col. Obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014; 30:1516.
15. Van Oosten EM, Hamilton A, Petsikas D y col. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2014; 113:919.
16. Mariscalco G, Biancari F, Zanolini M y col. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000752.
17. Kolek MJ, Muehlschlegel JD, Bush WS y col. Genetic and clinical risk prediction model for postoperative atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:25.
18. Alameddine AK, Visintainer P, Alimov VK y col. Blood transfusion and the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2014; 29:593.
19. Xiong F, Yin Y, Dubé B, Pagé P y col. Electrophysiological changes preceding the onset of atrial fibrillation after coronary bypass grafting surgery. *PLoS One* 2014; 9:e107919.
20. Park SJ, On YK, Kim JS y col. Heart rate turbulence for predicting new-onset atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol* 2014; 174:579.
21. Rader F, Costantini O, Jarrett C y col. Quantitative electrocardiography for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Electrocardiol* 2011; 44:761.
22. Parsaee M, Moradi B, Esmailzadeh M y col. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med* 2014; 17:501.
23. Takahashi S, Fujiwara M, Watadani K y col. Preoperative tissue Doppler imaging-derived atrial conduction time can predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *Circ J* 2014; 78:2173.
24. Fujiwara M, Nakano Y, Hidaka T y col. Prediction of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting using preoperative total atrial conduction time determined on tissue Doppler imaging. *Circ J* 2014; 78:345.
25. Wang HS, Wang ZW, Yin ZT. Carvedilol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e94005.
26. Ozyaydin M, Peker O, Erdogan D, et al. Oxidative status, inflammation, and postoperative atrial fibrillation with metoprolol vs carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine treatment. *Clin Cardiol* 2014; 37:300.
27. Di Nicolantonio JJ, Beavers CJ, Menezes AR y col. Meta-analysis comparing carvedilol versus metoprolol for the prevention of postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2014; 113:565.
28. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M y col. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:533.
29. Zheng H, Xue S, Hu ZL y col. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64:285.
30. Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18:225.
31. Worden JC, Asare K. Postoperative atrial fibrillation: role of inflammatory biomarkers and use of colchicine for its prevention. *Pharmacotherapy* 2014; 34:1167.

32. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P y col. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:1016.
33. Daoud EG, Snow R, Hummel JD y col. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:127.
34. Kongmalai P, Karunasumetta C, Kuptarnond C y col. The posterior pericardiotomy. Does it reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting? *J Med Assoc Thai* 2014; 97:S97.
35. Noheria A, Patel SM, Mirzoyev S y col. Decreased postoperative atrial fibrillation following cardiac transplantation: the significance of autonomic denervation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36:741.
36. Al-Atassi T, Toeg H, Malas T y col. Mapping and ablation of autonomic ganglia in prevention of postoperative atrial fibrillation in coronary surgery: MAAPPAS atrial fibrillation randomized controlled pilot study. *Can J Cardiol* 2014; 30:1202.
37. Feng XD, Wang XN, Yuan XH y col. Effectiveness of biatrial epicardial application of amiodarone-releasing adhesive hydrogel to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:939.
38. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler* 2014; 26:296.
39. Sawin CT, Geller A, Wolf PA y col. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249.
40. Heeringa J, Hoogendoorn EH, van der Deure WM y col. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008; 168:2219.
41. Auer J, Scheibner P, Mische T y col. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142:838.
42. Osman F, Franklyn JA, Holder RL y col. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:71.
43. Selmer C, Hansen ML, Olesen JB y col. New-onset atrial fibrillation is a predictor of subsequent hyperthyroidism: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2013; 8:e57893.
44. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH. Thyroid hormones and the heart. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18:15.
45. Zhang Y, Dedkov EI, Teplitsky D y col. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:952.
46. Ozyaydin M, Kutlucan A, Turker Y y col. Association of inflammation with atrial fibrillation in hyperthyroidism. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9:344.
47. Galloway A, Li H, Vanderlinde-Wood M y col. Activating autoantibodies to the  $\beta 1/2$ -adrenergic and M2 muscarinic receptors associate with atrial tachyarrhythmias in patients with hyperthyroidism. *Endocrine* 2015; 49:457.
48. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS y col. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17:456.
49. Shimizu T, Koide S, Noh JY y col. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12:489.
50. January CT, Wann LS, Alpert JS y col. AHA/ACC/HRS guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1.
51. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116:1725.
52. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N y col. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72:903.
53. Siu CW, Jim MH, Zhang X y col. Comparison of atrial fibrillation recurrence rates after successful electrical cardioversion in patients with hyperthyroidism-induced versus non-hyperthyroidism-induced persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 103:540.
54. Chen Q, Zhu W, Yan Y y col. Effect of hyperthyroidism on the hypercoagulable state and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Cardiology* 2014; 127:176.
55. Bruere H, Fauchier L, Bernard Brunet A y col. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation. *Am J Med* 2015; 128:30.
56. Wongcharoen W, Lin YJ, Chang SL y col. History of hyperthyroidism and long-term outcome of catheter ablation of drug-refractory atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2015; 12:1956.
57. Tavares ABW, Paula SK, Vaisman M y col. Amiodarona y tirotoxicosis: relatos de casos. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95:e122.
58. Rajeswaran C, Shelton RJ, Gilbey SG. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:579.
59. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L y col. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol* 2015; 66:176.
60. Macchia PE. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. [Updated 2015 Apr 12]. En, De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G y col. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
61. Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Wolinski K y col. Results of preventive radioiodine therapy in



- euthyroid patients with history of hyperthyroidism prior to administration of amiodarone with permanent atrial fibrillation. A preliminary study. *Endokrynol Pol* 2014; 65:269.
62. Altun B, Tasolar H, Temi A y col. Atrial electromechanical coupling intervals in pregnant subjects. *Cardiovasc J Afr* 2014; 25:15.
63. Li JM, Nguyen C, Joglar JA y col. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008; 31:538.
64. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI y col. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:657.
65. Mendelson MA. Pregnancy in patients with obstructive lesions: aortic stenosis, coarctation of the aorta and mitral stenosis. *Prog Ped Cardiol* 2004; 19:61.
66. Gel AF, Hankins GD: Cardiac disease and pregnancy. *Obstetr Gynecol Clin North Am* 2001; 28:465.
67. Colman JM, Siu SC. Pregnancy in adult patients with congenital heart disease. *Prog Ped Cardiol* 2003; 17:53.
68. Szekely P, Snaith L. Atrial fibrillation and pregnancy. *Br Med J* 1961; 1:1407.
69. Silversides CK, Harris L, Haberer K y col. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006; 97:1206.
70. PDR Staff. Drug Information for the Health Care Professional USDPI, vol. 1, 23rd ed. NY: Micromedex, 2003.
71. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT y col. B-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2012; 2:e001185.
72. Tromp CH, Nanne AC, Pernet PJ y col. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J* 2011; 19:134.
73. Brown O, Davidson N, Palmer J. Cardioversion in the third trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:241.
74. Singh V, Bhakta P, Hashmi J y col. Cardioversion in late pregnancy: a case report. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014; 65:105.
75. DeSilva RA, Graboyes TB, Podrid PJ y col. Cardioversion and defibrillation. *Am Heart J* 1980; 100:881.
76. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995; 130:871.
77. Ueland K, McAnulty JH, Ueland FR y col. Special considerations in the use of cardiovascular drugs. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24:809.
78. Sánchez-Díaz CJ, González-Carmona VM, Ruesga-Zamora E y col. Electric cardioversion in the emergency service: experience in 1000 cases. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987; 57:387.
79. Boule S, Ovarit L, Marquie C y col. Pregnancy in women with an implantable cardioverter-defibrillator: is it safe? *Europace* 2014; 16:1587.
80. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S y col. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013; 77:1166.
81. Schuler PK, Herrey A, Wade A y col. Pregnancy outcome and management of women with an implantable cardioverter defibrillator: a single centre experience. *Europace* 2012; 14:1740.
82. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *Br J Obstetr Gynaecol* 2002; 109:1406.
83. Van de Velde M, De Buck F. Anesthesia for non-obstetric surgery in the pregnant patient. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73:235.
84. Neumar RW, Otto CW, Link MS y col. Adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122:S729.
85. Page RL, Kerber RE, Russell JK y col. 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.
86. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R y col. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematol* 2009; 94:1608.
87. Nassar AH, Hobeika EM, AbdEssamad HM y col. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1009.
88. Arnaout MS, Kazma H, Khalil A y col. Is there a safe anticoagulation protocol for pregnant women with prosthetic valves? *Clin Exp Obstetr Gynecol* 1998; 25:101.
89. Vitale N, De Feo M, De Santo LS y col. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1637.
90. Meschengieser S, Fondevila CG, Santarelli MT y col. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999; 82:23.
91. Lee JH, Park NH, Keum DY y col. Low molecular weight heparin treatment in pregnant women with a mechanical heart valve prosthesis. *J Korean Med Sci* 2007; 22:258.
92. Schaefer C, Hannemann D, Meister R y col. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95:949.

93. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401.
94. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C y col. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009; 104:1259.
95. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160:191.
96. D'Souza R, Silversides CK, McLintock C. Optimal anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves. *Semin Thromb Hemost* 2016 Oct; 42(7):798.
97. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H y col. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:172.
98. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K y col. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e1.
99. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M y col. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th ed.): American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:7S.
100. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom-Lundqvist C, Borghi C y col. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:3147.
101. Jauch E, Saver J, Adams H y col. Guidelines for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870.
102. Ozkan M, Cakal K, Karakoyun S y col. Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2013; 128:532.
103. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ y col. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30:1038.
104. Nilsson KR, Al-Khatib SM, Zhou Y y col. Atrial fibrillation management strategies and early mortality after myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Heart* 2010; 96:838.
105. McManus D, MD, Hang W, Domakonda K. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med* 2012; 125:1076.
106. Poci D, Hartford M, Karlsson T y col. Effect of new versus known versus no atrial fibrillation on 30-day and 10-year mortality in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2012; 110:217.
107. Almendro-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira JC. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: results from the ARIAM registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3:141.
108. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP y col. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101:969.
109. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K y col. OPTIMAAL investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 2005; 26:350.
110. Jabre P, Roger VL. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-Analysis. *Circulation* 2011; 123:1587.
111. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M y col. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14:601.
112. Gorennek B, Kudaiberdieva G. Atrial fibrillation in acute ST-elevation myocardial infarction: clinical and prognostic features. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8:281.
113. Raposeiras S, Abellas-Sequeiros RA, Abu Assi E. Relation of contrast induced nephropathy to new onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2015; 115:587.
114. Zhou X, Du J, Yuan J y col. Statins therapy can reduce the risk of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Med Sci* 2013; 10:198.
115. Ramani G, Zahid M, Good CB y col. Comparison of frequency of new-onset atrial fibrillation or flutter in patients on statins versus not on statins presenting with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100:404.
116. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and Interpretation*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, p. 311.
117. González Zuelgaray J. Síndromes de preexcitación. En González Zuelgaray J: *Arritmias cardíacas*. Buenos Aires: Inter-Médica, 2006, p. 158-191.
118. González Zuelgaray y Pérez A. Regular supraventricular tachycardias associated with idiopathic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 98:1242.

119. Basso C, Corrado D, Rossi L y col. Ventricular preexcitation in children and young adults. Atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001; 103:269.
120. Wellens HJJ y Durrer D. Relation between refractory period of the accessory pathway and ventricular frequency during atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1974; 34:777.
121. Milstein S, Sharma AD y Klein GJ. Electrophysiologic profile of asymptomatic Wolff-Parkinson-White pattern. *Am J Cardiol* 1986; 57:1097.
122. Rinne C, Klein GJ, Sharma AD y col. Relation between clinical presentation and induced arrhythmias in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1997; 60:576.
123. Teo WS, Klein GJ, Guiraudon GM y col. Multiple accessory pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome as a risk factor for ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1991; 67:889.
124. Levy S, Bronster JP y Clementy. Syndrome de Wolff-Parkinson-White. Correlation entre l'exploration électrophysiologique et l'épreuve d'effort sur l'aspect électrocardiographique de pré-excitation. *Arch Mal Coeur* 1979; 72:634.
125. Wellens HJJ: Wolff-Parkinson-White syndrome, Part I. *Mod Conc Cardiovascular Dis* 1983; 52:53.
126. González Zuelgaray J. Síndromes de preexcitación. *Cardiología* 1991; 1:1.
127. Kanter RJ, del Rio A, Miretti C y col. Coexisting preexcitation syndrome and intermittent heart block presenting as neonatal seizures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:736.
128. Szabo TS y Singer I. Wolff-Parkinson-White and other preexcitation syndromes. En Singer I y Kupersmith J: *Clinical Manual of Electrophysiology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, p. 123.
129. Torner Montoya P, Brugada P, Smeets J y col. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12:144.
130. Timmermans C, Smeets J, Rodríguez LM y col. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76:492.
131. Klein GJ, Yee R y Sharma AD. Longitudinal electrophysiologic assessment of asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White electrocardiographic pattern. *N Engl J Med* 1989; 320:1229.
132. Brembilla-Perrot B, Holban I, Houriez P y col. Influence of age on the potencial risk of sudden death in asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *PACE* 2001; 24:1514.
133. González Zuelgaray J, Szyszko A, Pérez A. Primera experiencia en Sudamérica con crioblación por catéter de las arritmias cardíacas. *Med Int* 2008; 4:29.
134. Daubert JP y Sheu S-S. Mystery of biphasic defibrillation wave form efficacy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:836.
135. Dries DL, Exner DV, Gresh BJ y col. 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.
136. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K y col. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98:2574.
137. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW y col. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84:40.
138. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A y col. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: Results from the Candesartan in Heart failure. Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997.
139. Pérez A y González Zuelgaray J. Drogas antiarrítmicas. En González Zuelgaray J: *Arritmias cardíacas*. Buenos Aires: Inter-Médica, 2006, p. 299-321.
140. Singh SN, Fletcher RD y Fischer SG, for the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (CHF-STAT). Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333:77.
141. Pedersen OD, Bagger H, Keller N y col. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: A Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation* 2001; 104:292.
142. Roy D, Talajic M, Nattel S y col. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure (AF-CHF). *N Engl J Med* 2008; 358:2667.
143. Zhang B, Shen D, Feng S y col. Efficacy and safety of catheter ablation vs rate control of atrial fibrillation in systolic left ventricular dysfunction: A meta-analysis and systematic review. *Herz* 2015 Nov 23. [Epub ahead of print]
144. Zhao Y, Di Biase L, Trivedi C y col. Importance of non-pulmonary vein triggers ablation to achieve long-term freedom from paroxysmal atrial fibrillation in patients with low ejection fraction. *Heart Rhythm* 2016; 13:141.

145. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J y col. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the Fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rythm Association Consensus Conference. *Europace* 2016; 18:37.
146. Leclercq C, Walker S, Linde C y col. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23:1780.
147. Tang A, Wells G, Talajic M y col. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385.
148. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D y col. Advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015 Feb 2. doi: 10.1111/anec.12258. [Epub ahead of print]
149. Gianni C, Di Biase L, Mohanty S y col. How to improve cardiac resynchronization therapy benefit in atrial fibrillation patients: Pulmonary vein isolation (and beyond). *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7:755.
150. Upadhyay GA, Choudry NK, Auricchio A y col. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1239.

# Ablación por catéter

*Fernando de Valais y Jorge González Zuelgaray*

## Introducción

---

Debido a la relación entre la fibrilación auricular (FA) y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), embolia sistémica, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones frecuentes y deterioro de la calidad de vida, esta arritmia constituye un problema prioritario de salud, en especial a partir de los 65 años.<sup>1-2</sup>

Los resultados poco satisfactorios y la incidencia de efectos adversos del tratamiento farmacológico han estimulado la búsqueda de tratamientos invasivos para el control del ritmo. Particularmente, el aislamiento de las venas pulmonares por radiofrecuencia ha tenido un gran desarrollo y se lleva a cabo en los centros de mayor importancia.

Han pasado más de 25 años desde las primeras ablaciones por radiofrecuencia para el tratamiento de la FA. En la década de 1990, el procedimiento intentaba emular a la cirugía de Cox-Maze y, en 1998, el grupo de investigadores de Bordeaux (Francia) mostró que la FA podía ser iniciada por actividad ectópica de alta frecuencia originada en el interior de las venas pulmonares.<sup>3</sup> A partir de entonces, se planteó como objetivo terapéutico el aislamiento de dichos gatillos. Una mejor comprensión fisiopatológica –aunque aun limitada–, asociada con la experiencia de los grupos líderes en el tema y el desarrollo tecnológico, ha determinado que en diferentes subgrupos esta modalidad sea el tratamiento de primera o segunda elección.<sup>4</sup>

En el presente capítulo, se analizan los fundamentos fisiopatológicos de la ablación por catéter de la FA, se detallan los criterios empleados para la selección del paciente y se describen cómo se lleva a cabo el procedimiento, sus resultados y complicaciones y los controles necesarios durante el seguimiento posablación. Por último, se presenta una reseña acerca de las nuevas tecnologías en desarrollo.

## El rol de las venas pulmonares y su aislamiento

---

Es fundamental conocer la importancia de las venas pulmonares en el inicio y el mantenimiento de la FA. Los gatillos más frecuentes están constituidos por extensiones musculares hacia las venas pulmonares, que provienen del miocardio auricular izquierdo, aunque en el caso de la FA persistente cobran mayor importancia otros focos diferentes a las venas pulmonares.

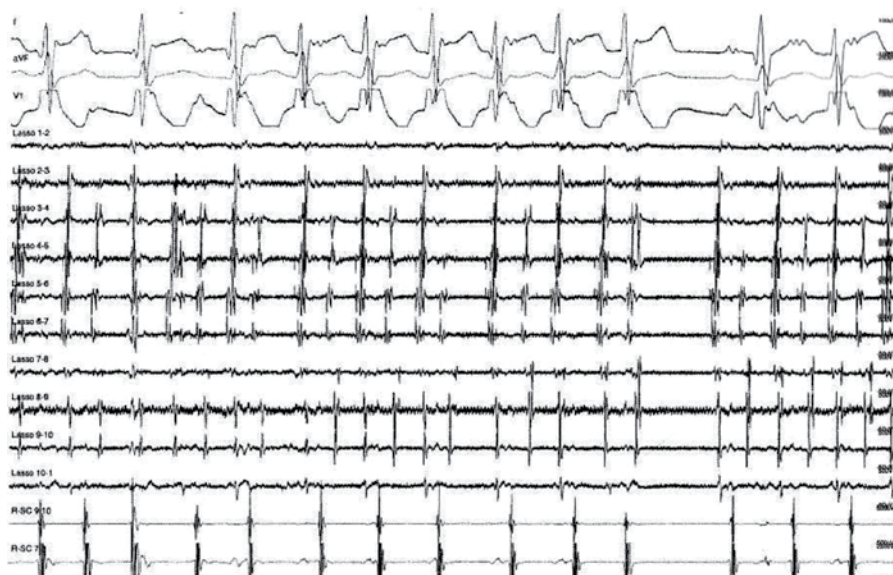
Recientemente, se reportó la experiencia con 317 pacientes con FA persistente (n= 200) o FA persistente de duración prolongada (n= 117), los cuales fueron sometidos a un primer procedimiento de aislamiento de las venas pulmonares o eliminación de focos ajenos a dichas

venas. Luego de una mediana de seguimiento de 29,8 meses, hubo recurrencias en 221 casos. Merece destacarse que la arritmia recurrió predominantemente como FA paroxística (76% de los pacientes) y la probabilidad de control de la arritmia, con fármacos o sin ellos, en estos pacientes fue mayor que en los que tuvieron recurrencias como FA persistente ( $p < 0,0001$ ), lo que abre un nuevo horizonte hacia el control completo de la arritmia.<sup>5</sup>

Las extensiones musculares desde la aurícula izquierda hacia las venas pulmonares generan actividad ectópica (fig. 9-1), a la que se suman características anatómicas que predisponen a microreentradas.<sup>6,7</sup> También tiene importancia la zona de transición entre las venas pulmonares y la aurícula izquierda, ya que allí ocurren reentradas que favorecen la perpetuación de la arritmia.<sup>3</sup> Dado que estas características tienen un papel significativo en el inicio y el mantenimiento de la FA —en especial, la FA paroxística—, el principal objetivo de la ablación debería ser un amplio aislamiento de todas las venas pulmonares,<sup>8</sup> para asegurar una menor tasa de recurrencias.<sup>9</sup> El techo de la aurícula izquierda, el ligamento de Marshall, el haz de Bachmann, las venas cavas y el septum interauricular son otras estructuras pueden tener implicancias en el inicio y el mantenimiento de la FA y, sobre todo, de la variedad persistente.<sup>10-14</sup>

## Selección del paciente

Antes de considerar la ablación de la FA, deben excluirse aquellas causas que pueden generar la arritmia (por ej., hipertiroidismo, estados inflamatorios, infarto de miocardio, embolia de pulmón, consumo de alcohol, etc.) y corregir los factores predisponentes, como apnea del sueño, obesidad mórbida o hipertensión no controlada.



**Figura 9-1.** De arriba hacia abajo, derivaciones de superficie I, aVF y V1 y registros endocavitarios de un catéter decapolar en anillo (Lasso), ubicado en la vena pulmonar superior derecha, y un catéter cuadripolar, ubicado en el seno coronario. En la vena pulmonar, se observa actividad irregular de alta frecuencia, que tiene conducción variable hacia la aurícula (como se puede apreciar en el registro de superficie y los electrogramas del seno coronario).



Al indicar el aislamiento de las venas pulmonares se deben tomar en cuenta diferentes aspectos, como el tipo de FA, la conveniencia del control del ritmo versus el control de la frecuencia cardíaca, la severidad de los síntomas, la presencia de cardiopatía estructural, el riesgo de complicaciones y la preferencia del paciente.

Dado que este procedimiento se ha asociado con mejoría de la sintomatología y la calidad de vida, pero no se ha demostrado que reduzca la tasa de ACV ni la progresión de la insuficiencia cardíaca, al realizar su indicación es imperativa la presencia de síntomas. Existen algunas excepciones, como los pacientes asintomáticos con taquimiocardiopatía secundaria a la FA.

La ablación por catéter ha evolucionado hasta tal punto que, muchas veces, se la considera una opción terapéutica de primera línea, luego de haber evaluado la relación riesgo:beneficio del caso individual, así como las preferencias del paciente y la experiencia y los recursos tecnológicos del centro médico. Esto es motivo de estudios que comparan la seguridad y la eficacia de la ablación y las drogas antiarrítmicas.<sup>15,16</sup>

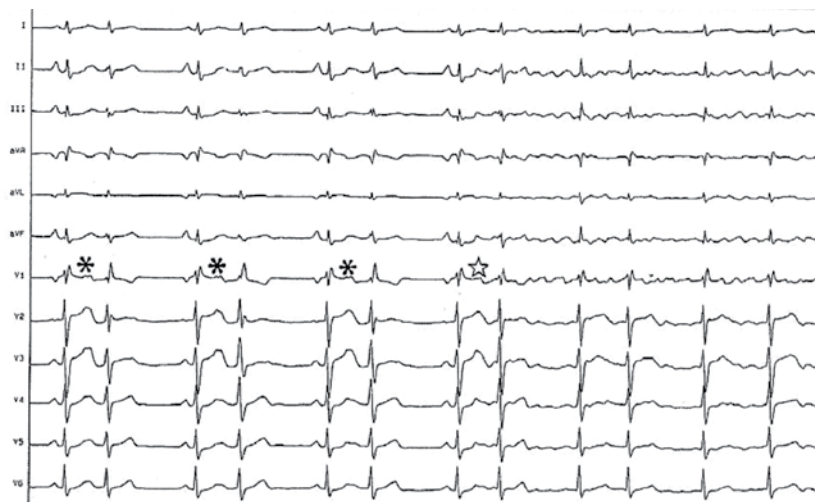
En general, la ablación se indica en pacientes con FA paroxística o persistente de menos de 1 año de duración, ya que transcurrido dicho lapso las chances de éxito se reducen considerablemente. La ablación de una FA persistente de larga data –la que requiere la modificación del sustrato auricular, además del aislamiento de las venas pulmonares– se asocia con un mayor número de procedimientos más prolongados y complejos y una mayor tasa de recurrencias. Sin embargo, su realización debería considerarse en particular cuando el paciente es joven y muy sintomático y presenta escasa dilatación de la aurícula izquierda y, como se señaló, cuando hay evidencias claras a favor de una mejoría alejada, si se aíslan las venas pulmonares o se eliminan otros focos, ya que así se modifica el proceso de remodelado.

Para indicar el aislamiento de las venas pulmonares, las guías estadounidenses de 2014 establecieron las recomendaciones que se transcriben a continuación:<sup>17</sup>

- Clase I: la ablación *está indicada* en presencia de FA paroxística sintomática, mal tolerada o refractaria al menos a una droga antiarrítmica de las clases I o III de Vaughan Williams (evidencia A).
- Clase IIa: la ablación *es razonable* en pacientes con FA persistente sintomática, con intolerancia o refractariedad al menos a una droga antiarrítmica (evidencia A) y –como primera elección– en presencia de FA paroxística sintomática (evidencia B).
- Clase IIb: la ablación *puede considerarse* en pacientes con FA persistente de más de 12 meses de duración, sintomática y refractaria al menos a una droga antiarrítmica (evidencia B) o pacientes con FA persistente sintomática antes de iniciar el tratamiento con una droga antiarrítmica de las clases I o III (evidencia C).
- Clase III: la ablación *no debe realizarse* cuando no es posible anticoagular al paciente durante y luego del procedimiento (evidencia C) y tampoco debería intentarse con el único fin de suspender la anticoagulación (evidencia C).

## Evaluación preablación

Se recomienda interrogar acerca de palpitaciones regulares o tratar de documentar electrocardiográficamente el inicio de la FA a partir de una taquicardia paroxística supraventricular, en cuyo caso el tratamiento por catéter debería estar orientado a la eliminación del sustrato de una taquicardia regular.<sup>18</sup> En cambio, es altamente sugestivo de la existencia de gatillos en las venas pulmonares el hallazgo en un registro electrocardiográfico del comienzo de la FA a partir de extrasístoles auriculares sumamente precoces (fig. 9-2).



**Figura 9-2.** Registro de 12 derivaciones simultáneas, en el que se observa extrasístolia auricular bigeminada con ondas P' sumamente precoces ("P sobre T", asteriscos). La cuarta extrasístole (estrella vacía) desencadena una FA.

El acabado conocimiento acerca de la presencia de comorbilidades (insuficiencia cardíaca o renal, diabetes o enfermedad pulmonar, entre otras) es de utilidad para el adecuado manejo de la sedación, la ventilación y el medio interno durante el procedimiento.

En el examen físico previo a la ablación, deben buscarse cicatrices en los sitios donde se realizarán las punciones, además de alteraciones torácicas como escoliosis, lordosis o pectus excavatum (que tienen trascendencia en relación con la punción transeptal).

En presencia de un elevado riesgo embólico (puntaje CHA2DS2-VASc de 2 o más) o cuando el paciente tiene FA al inicio de la ablación y no se ha completado correctamente el esquema de anticoagulación, el procedimiento debería realizarse con la guía de un ecocardiograma transesofágico.

La angiotomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear cardíaca son muy útiles para definir la anatomía de la aurícula izquierda y las venas pulmonares (fig. 9-3). Asimismo, permiten conocer las relaciones anatómicas entre las diferentes estructuras y descartar la presencia de trombos en la aurícula y la orejuela izquierdas o masas intracavitarias. Existen protocolos para definir el grado de fibrosis en la pared auricular como marcador de peor resultado de la ablación.

Estas técnicas de diagnóstico por imágenes previas al procedimiento pueden ser comparadas con estudios posteriores a la ablación cuando se sospechan complicaciones. Se han reportado hallazgos en la resonancia o la tomografía como masas tumorales, deformidades vertebrales o hernia hiatal, que obligan a modificar la estrategia o no indicar el procedimiento.

Los pacientes sometidos a aislamiento de las venas pulmonares tienen un riesgo aumentado de ACV o ataque isquémico transitorio periprocedimiento, por lo que los autores indican como rutina la anticoagulación oral con dicumarínicos o agentes de acción directa, independientemente del puntaje CHA2DS2-VASc.

No se ha comprobado que la realización de la ablación sin interrumpir el tratamiento anticoagulante se asocie con efectos adversos ni con mayor dificultad para el manejo de las complicaciones, por lo que cada centro debe evaluar las opciones, según su experiencia y los recursos disponibles.



**Figura 9-3.** Vena pulmonar izquierda accesoria (flecha) con un diámetro ostial de 8,5 mm, detectada mediante tomografía computarizada multislice. Dicho hallazgo, de difícil visualización con la inyección de sustancia de contraste, permitió completar el aislamiento con la inclusión de dicha vena.

## Procedimiento

En primer lugar, se colocan una vía arterial para el control estricto de la presión arterial media y una sonda esofágica para el control de la temperatura durante la ablación. En el laboratorio de los autores, en general se utiliza sedación profunda y el paciente es ventilado bajo volumen tidal con un discreto aumento de la frecuencia respiratoria.

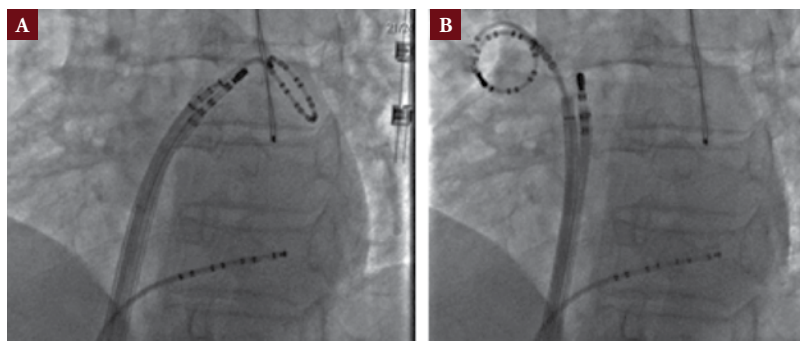
Una vez efectuadas las punciones venosas femorales, se accede a la aurícula izquierda mediante dos punciones transeptales independientes (fig. 9-4) guiadas o no con ecocardiografía transesofágica (fig. 9-5).

Habitualmente, los autores utilizan una vaina fija y otra de curva variable, a través de las cuales llevan hasta la aurícula izquierda un catéter multipolar circular y un catéter de ablación irrigado. Como referencia para la reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda y para realizar maniobras de estimulación auricular, emplean otro catéter en el seno coronario.

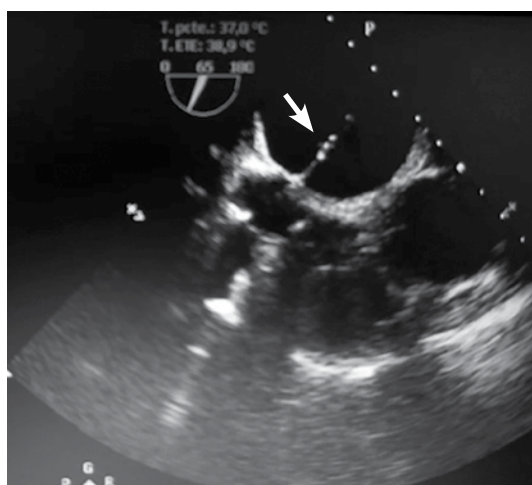
Inmediatamente luego de realizar el primer acceso transeptal, se inicia la anticoagulación con heparina sódica por vía intravenosa, buscando mantener un tiempo de coagulación activada de 300-400 segundos.

En el centro donde se desempeñan los autores, la ablación por radiofrecuencia se efectúa con un catéter irrigado, mediante el cual se crean lesiones circulares a nivel antral buscando aislar las cuatro venas pulmonares. Para ello, es necesario contar con un mapeo electroanatómico tridimensional, que se combina con el registro del catéter circular.<sup>19,20</sup> En algún caso, puede resultar conveniente la ecocardiografiografía intracardíaca o la angiografía de las venas pulmonares.

Las lesiones efectivas durante la ablación por radiofrecuencia se vinculan con el contacto entre el catéter de ablación y el tejido (es decir, la existencia de una presión constante sobre el endocardio auricular), a lo que se agregan el tiempo de emisión de energía y la magnitud de la energía entregada. Por ello, los catéteres de ablación dotados de un sensor de la fuerza de contacto brindan un mejor resultado, ya que definen con certeza si la presión ejercida es suficiente o peligrosamente elevada.



**Figura 9-4.** Imágenes radiológicas en proyección oblicua anterior izquierda. A, Catéter circular en la vena pulmonar superior izquierda y catéter de ablación. B, Catéter circular en la vena pulmonar superior derecha.



**Figura 9-5.** Punción transeptal guiada por ecocardiograma transesofágico (vista medioesofágica a 65° en el plano valvular aórtico, en su eje corto). Se muestra la aguja que pasa desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda (flecha).

Una lesión efectiva debe disminuir la amplitud del electrograma local en el catéter de ablación dentro de los primeros 5 segundos de aplicación y esto debe mantenerse al menos 20 segundos más. Otro parámetro útil consiste en buscar un descenso de la impedancia del catéter superior o igual a 7 ohmios durante los primeros segundos de la aplicación.

En el generador de radiofrecuencia, cuando se emplean catéteres irrigados, se programa una energía de 40 watts, que se reduce a 30 watts en la pared posterior de la aurícula izquierda (y en especial, en las regiones próximas al esófago). Además, se monitoriza de forma permanente la temperatura esofágica.

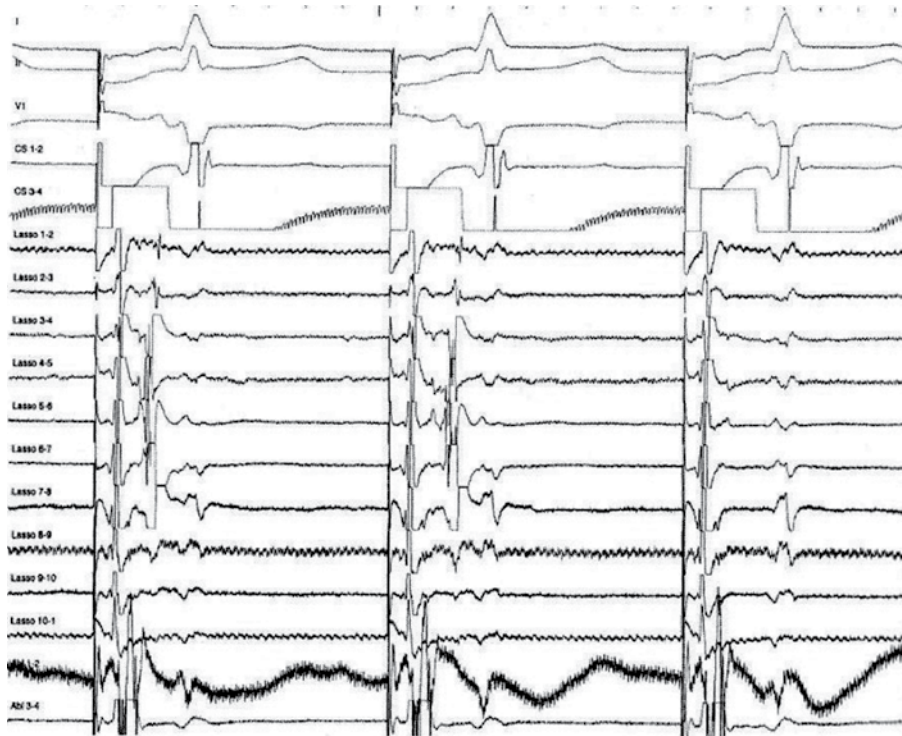
Los autores no realizan como rutina el aislamiento de la vena cava superior, el que queda reservado para los casos con extrasistolia frecuente originada en dicha estructura. En tal caso, se debe tener la precaución de evitar el daño del nervio frénico derecho. Tampoco llevan a cabo la ablación del istmo cavotricuspidé, a menos que haya docu-

mentación previa de aleteo auricular u observación durante el procedimiento de aleteo espontáneo o inducido, dependiente del istmo.

La técnica descrita es la empleada en caso de FA paroxística o persistente de breve evolución. Cuando se trata de una FA persistente y prolongada, se pueden llegar a incluir, además de la eliminación de los gatillos que desencadenan la FA, la modificación del sustrato anatómico a través de la eliminación de *rotors* o electrogramas auriculares complejos y fraccionados (CFAE, por su sigla en inglés), la creación de líneas y la ablación de ganglios autonómicos, entre otras aproximaciones.

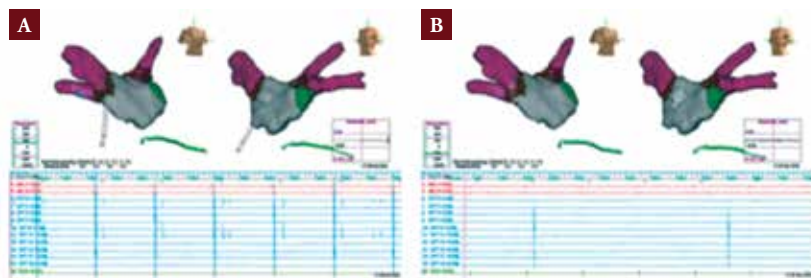
A los rotors, que son ondas eléctricas en espiral reentrantes, que pueden mantenerse en el tiempo o ser tan breves como un único ciclo,<sup>21,22</sup> se les asigna importancia en el mantenimiento de la FA. Por este motivo, su eliminación podría constituir un objetivo terapéutico, aunque las evidencias aun son insuficientes. En la aurícula izquierda, también existen zonas con CFAE, que en un momento constituyeron un objetivo de la ablación. Su génesis al parecer es multifactorial y su eliminación, aunque probablemente no tenga impacto significativo sobre la FA paroxística, podría tener mayor relevancia en la FA persistente.

Las figuras 9-6 a 9-9 muestran los cambios en la secuencia de activación durante procedimientos exitosos realizados en el laboratorio de los autores.

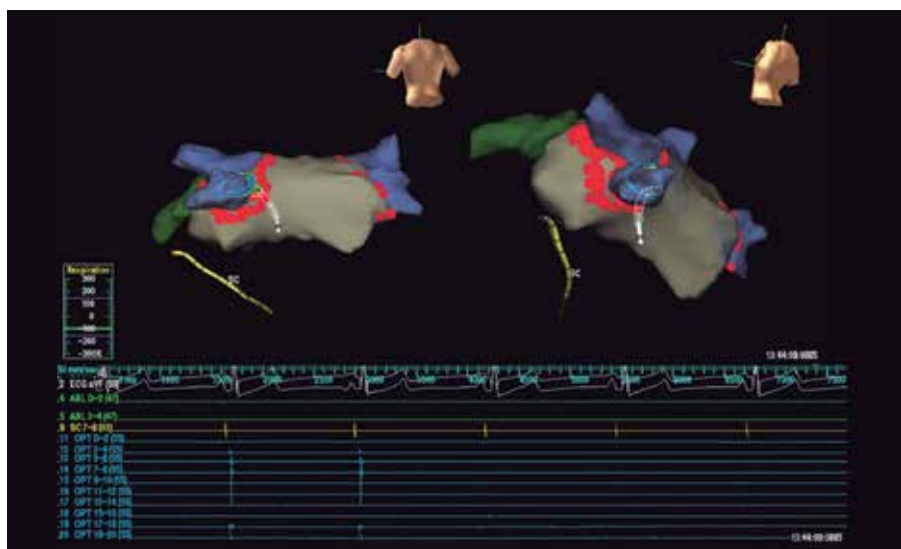


**Figura 9-6.** De arriba hacia abajo, derivaciones de superficie I, II y V1 y registros bipolares del seno coronario (CS), catéter Lasso ubicado en la vena pulmonar superior izquierda y catéter de ablación (Abl). Se aprecian tres latidos durante la emisión de radiofrecuencia. En el primer latido, los electrogramas del catéter Lasso muestran tres deflexiones: el estímulo del marcapaseo desde el seno coronario (que permite distinguir entre potenciales locales y del “campo lejano”), el electrograma auricular y el potencial de la vena pulmonar. En el segundo latido, se distingue la prolongación entre el electrograma auricular y el potencial de la vena pulmonar, que desaparece en el tercer latido.

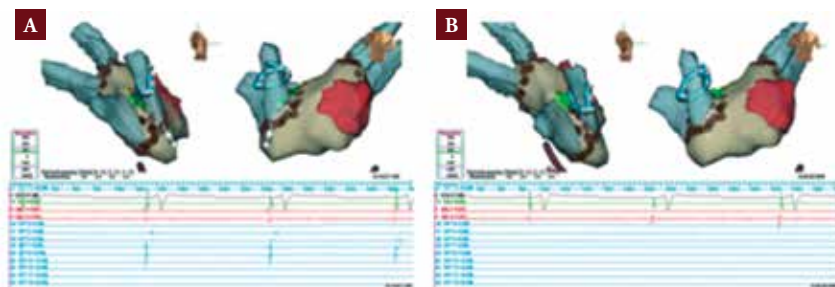




**Figura 9-7.** *A*, Los electrogramas en color celeste obtenidos con el catéter circular (ubicado en la vena pulmonar inferior derecha) tienen una relación 1:1 con la actividad auricular preablación. *B*, Tras la ablación, se aprecia actividad espontánea sumamente lenta en el interior de la vena, que no es conducida hacia la aurícula.



**Figura 9-8.** Aislamiento de las venas pulmonares izquierdas. El catéter circular se encuentra en la vena pulmonar inferior izquierda. Al completar el procedimiento, se eliminan los potenciales de color celeste registrados por el catéter circular.



**Figura 9-9.** Registro durante el aislamiento de las venas pulmonares derechas. El catéter circular se encuentra en la vena pulmonar superior derecha. Los electrogramas registrados por dicho catéter muestran una relación 1:1 con la aurícula (*A*), en tanto que luego de la ablación hay ausencia de electrogramas como resultado del bloqueo entre la aurícula y la vena (*B*).



Una vez finalizado el procedimiento, se confirma nuevamente el aislamiento completo de todas las venas. Antes de llevar al paciente a la sala de recuperación, es conveniente realizarle un examen neurológico básico y confirmar la estabilidad de sus parámetros hemodinámicos.

### Puntos finales de la ablación

Como se ha mencionado, los gatillos que inician más frecuentemente la FA se originan en extensiones musculares de la aurícula izquierda, que llegan al interior de las venas pulmonares. El antro entre las venas pulmonares y la aurícula izquierda también es importante para el mantenimiento de la arritmia, por lo que el objetivo inicial de toda ablación de una FA paroxística debe ser el aislamiento eléctrico amplio y completo de todas las venas pulmonares.<sup>23</sup>

Es fundamental confirmar el bloqueo bidireccional entre las venas y la aurícula izquierda, luego de un período de espera mínimo de 30 minutos, y tratar de demostrar la existencia de conexiones remanentes mediante estimulación desde el interior de las venas pulmonares durante la infusión de isoproterenol.<sup>24</sup> Dado que se cuestiona la utilidad de la administración de adenosina inmediatamente después de la ablación para poner en evidencia la persistencia de la conexión entre la vena y la aurícula, los autores no suelen utilizarla.<sup>25,26</sup>

Inclusive en los casos de FA persistente, el principal punto final sigue siendo el aislamiento completo de las venas pulmonares,<sup>27,28</sup> que no ha resultado inferior a la creación de lesiones de mayor extensión.<sup>29-31</sup> Sin embargo, es válida la búsqueda de otros criterios de éxito para sumarlos al aislamiento de las venas pulmonares,<sup>32</sup> ante la presentación de recurrencias luego de un primer procedimiento.<sup>33,34</sup> Así, otros puntos finales son la eliminación de focos ajenos a las venas pulmonares, CFAE, plexos ganglionares o rotores (utilizando el análisis de los electrogramas), la reversión a ritmo sinusal durante la emisión de energía y la ausencia de inducibilidad de FA posablación.

### Resultados

El aislamiento de las venas pulmonares es más efectivo a largo plazo que el tratamiento farmacológico para mantener el ritmo sinusal y mejorar la sintomatología. En un metaanálisis de 11 estudios que incluyeron un total de 1481 pacientes con FA, se documentaron recurrencias de taquiarritmias auriculares en el 28% de los pacientes sometidos a ablación versus el 65% de los que recibieron drogas antiarrítmicas (RR 0,40;  $p = 0,00001$ ). Esto ocurrió cuando se optó por la ablación como primera opción (RR 0,52;  $p = 0,02$ ) o como tratamiento de segunda línea (RR 0,37;  $p < 0,00001$ ). Sin embargo, la incidencia de eventos adversos mayores fue significativamente más elevada en el grupo ablación.<sup>35</sup>

El Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study es un registro prospectivo del seguimiento durante 1 año de 1391 pacientes sometidos *por primera vez* a un procedimiento de ablación de FA en 72 centros europeos. La tasa de reinternaciones por taquiarritmias fue del 21% y, en ausencia de drogas antiarrítmicas, la tasa de éxito fue del 40,7%.<sup>36</sup> Aunque estos resultados son alentadores, se considera que esta técnica –ya sea como primera opción o luego del fracaso del tratamiento farmacológico– debe indicarse a pacientes cuidadosamente seleccionados.<sup>37</sup>

Los resultados alejados se relacionan con la experiencia del operador,<sup>38</sup> las características clínicas del paciente (incluidas las comorbilidades) y el tipo de FA.<sup>39,40</sup> En este sentido, el mejor resultado obtenido en el control de la FA paroxística obliga a buscar otras aproximaciones para el tratamiento de la FA persistente.<sup>41</sup>

Con las técnicas actuales, que incluyen el amplio aislamiento de todas las venas pulmonares, la eliminación de gatillos ajenos a las venas pulmonares y, eventualmente, la modificación del sustrato, se logra un éxito cercano al 85% luego de más de 2 años de seguimiento.<sup>42</sup>

Cabe destacar que es probable que el paciente requiera más de un procedimiento. Un metaanálisis demostró que estaban libres de FA el 57% de los pacientes sometidos a un único procedimiento, el 71% de los pacientes sometidos a uno o más procedimientos y el 77% de los pacientes sometidos a uno o más procedimientos y tratados con una droga antiarrítmica. En cambio, la eliminación de la FA sólo ocurrió en el 52% de los pacientes que continuaban bajo tratamiento farmacológico.<sup>43</sup>

Otro metaanálisis de 4 estudios que compararon el tratamiento con drogas antiarrítmicas versus el aislamiento de las venas pulmonares demostró que los pacientes sometidos a ablación tuvieron 3,7 veces más chances de permanecer en ritmo sinusal.<sup>44</sup> En la misma línea, en el estudio APAF (Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation), la opción intervencionista en los pacientes con FA paroxística fue superior al tratamiento con drogas antiarrítmicas luego de 4 años de seguimiento.<sup>45</sup>

Ensayos más recientes como el MANTRA-PAF<sup>46</sup> y el RAAFT<sup>47</sup> no demostraron igual beneficio en relación con el mantenimiento del ritmo sinusal en el seguimiento. Sin embargo, en los casos de FA paroxística con corazón estructuralmente sano, la ablación brinda una mejor calidad de vida en comparación con las drogas antiarrítmicas.<sup>48-52</sup> La eventual reducción de los eventos embólicos o la mejoría de la función ventricular son materia de investigación.

## Complicaciones

La incidencia de complicaciones ha disminuido en la medida que se han modificado los materiales y la técnica para realizar la ablación.<sup>53,54</sup> La tasa de complicaciones mayores, tanto intraprocedimiento como en el seguimiento inmediato o alejado, es del 1-6%.<sup>55-61</sup> Tales complicaciones, en general, son tratadas de forma satisfactoria.

El *taponamiento cardíaco*, reportado en el 1,3% de los pacientes, se puede observar hasta 1 semana luego del procedimiento. Se vincula con la manipulación de los catéteres dentro de las cámaras cardíacas, el acceso transeptal, la terapéutica anticoagulante y el monto de energía emitida. Desde el inicio de la ablación deben estar disponibles los elementos necesarios para la punción y la evacuación de un derrame pericárdico.

La incidencia de *estenosis de las venas pulmonares* (fig. 9-10) ha disminuido considerablemente al realizar la emisión de energía a mayor distancia de los ostia de las venas pulmonares. Su presentación clínica es variable, ya que el paciente puede padecer tos, hemoptisis o diferentes grados de disnea. Esta complicación puede manifestarse hasta 2-6 meses posablación o ser asintomática. Una radiografía de tórax y un centellograma V/Q permiten observar el daño del parénquima pulmonar, en tanto que la angiotomografía de tórax ayuda a cuantificar el grado de obstrucción. Si fuese necesario, su tratamiento consiste en una angioplastia con implante de un *stent* en la vena pulmonar afectada.<sup>62</sup>

Los *eventos embólicos* (ACV, accidente isquémico transitorio u otras manifestaciones, según el órgano afectado) constituyen una complicación potencialmente grave debida a migración de trombos o embolia gaseosa. La incidencia es inferior al 1% y, aunque con resonancia magnética nuclear se ha observado una mayor incidencia,<sup>63</sup> lo importante es determinar si esto tiene impacto clínico.<sup>64</sup> La incidencia de estas complicaciones se reduce con una cuidadosa manipulación de las vainas transeptales y los catéteres y una adecuada anticoagulación intra y periprocedimiento. Las *lesiones vasculares* (fístula arteriovenosa o pseudoaneurisma femoral) se han reportado hasta en el 1,4% de los pacientes sometidos al procedimiento.



**Figura 9-10.** Reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda y las venas pulmonares obtenida con resonancia magnética preablación (A) y posablación (B). Se aprecia un estrechamiento en el ostium de la vena pulmonar inferior derecha y las flechas muestran la desaparición de la luz de la rama superior de dicha vena. Reproducida con autorización de Vasamreddy CR, Jayam V, Bluemke DA y col. Pulmonary vein occlusion: an unanticipated complication of catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic circumferential approach. *Heart Rhythm* 2004; 1:78.

Las lesiones de la mucosa esofágica pueden estar directamente relacionadas con la emisión de radiofrecuencia en la pared posterior de la aurícula izquierda, próxima al esófago, o pueden deberse al reflujo causado por la alteración de los plexos nerviosos periesofágicos durante la ablación. Esto puede promover algún grado de ulceración o perforación, cuya manifestación última puede ser una fístula atrioesofágica. Esta complicación tardía y muy poco frecuente reviste suma gravedad. La alteración nerviosa periesofágica también se puede asociar con espasmo pilórico, hipomotilidad gastroesofágica y distensión abdominal. El diagnóstico precoz de este evento es fundamental para salvar la vida del paciente. Se debe recordar la tríada clínica de infección sin foco aparente, dolor retroesternal y ACV o ataque isquémico transitorio.<sup>53</sup>

Otras complicaciones menos frecuentes son daño vascular, arritmias, atrapamiento del catéter circular en el aparato valvular mitral, oclusión de la arteria circunfleja, lesión del nervio frénico y muerte.<sup>65</sup>

## Recidivas

Se estima que la tasa de recurrencias de la FA, luego de la ablación, es del 31% luego de 2 años de seguimiento.<sup>66</sup> Por consenso, existe un período de 3 meses a partir del procedimiento, en el cual los episodios arrítmicos no se consideran predictivos de lo que ha de ocurrir a largo plazo, ya que hay situaciones transitorias debidas a edema, inflamación y remodelado de las lesiones, que se consideran estabilizadas luego de dicho lapso.<sup>67</sup> Un tercio de los pacientes con FA en dicho período inicial no tienen recurrencias en el seguimiento alejado.<sup>68</sup>

La ablación de la FA se define como exitosa cuando no hay FA, aleteo auricular ni taquicardia auricular de más de 30 segundos de duración –independientemente de la presencia o ausencia de síntomas– dentro de los 12 meses posablación (sin tener en cuenta lo que ocurra durante el período inicial de 3 meses de “blanking”).

Las recurrencias posprocedimiento se deben, en general, a la reconexión entre las venas pulmonares y la aurícula izquierda,<sup>69</sup> por la presencia de discontinuidades en la línea de ablación o por lesiones no transmurales.<sup>70</sup> Cuando se realiza un segundo procedimiento

debido a recidivas de la FA, se encuentra reconexión de una o más venas pulmonares en el 80-100% de los casos.<sup>71,72</sup> Aunque la reconexión puede ser relativamente temprana, una vez desaparecidos el edema o la inflamación que simulaban una línea “completa”, también hay datos respecto de procesos tardíos de reconexión celular.<sup>73</sup>

Se debe tener en cuenta que, luego del aislamiento de las venas pulmonares, se pueden presentar arritmias diferentes a la FA, como taquicardia auricular focal o aleteo de la aurícula izquierda. Hace ya una década, Katritsis y colaboradores analizaron la incidencia, el significado clínico y la terapia óptima en 544 pacientes sometidos a aislamiento ostial o antral o ablación circunferencial de las venas pulmonares y observaron que esta última opción –con líneas adicionales o sin ellas– se asoció con mayor incidencia de proarritmia ( $p < 0,001$ ). Merece destacarse que la reablación (innecesaria en algunos casos) fue acompañada de un excelente resultado a largo plazo.<sup>74</sup> En raros casos, también se puede observar extrasistolia ventricular del tracto de salida, que desaparece espontáneamente dentro del primer año y se asocia con una frecuencia cardíaca más elevada posablación (OR 1,14;  $p < 0,001$ ), lo que sugiere que se debe a la modulación de ganglios autonómicos.<sup>75</sup>

Es preciso intentar la documentación electrocardiográfica de los trastornos del ritmo posablación, para determinar qué arritmia inducible en un nuevo procedimiento es clínicamente relevante. También es útil establecer si el probable mecanismo de la arritmia es focal o macrorreentrante, ya que este último es de resolución más difícil. Los pacientes con recurrencias sintomáticas de la FA sometidos a un nuevo procedimiento tienen mejor evolución que aquellos que reciben tratamiento antiarrítmico.<sup>47,76</sup>

Si ocurren recidivas pasados los 12 meses posablación, la situación clínica individual cobra mayor importancia, como lo ha demostrado un estudio de Chao y colaboradores, que incluyó a 238 pacientes con FA paroxística de los cuales el 50,8% tuvo recurrencias durante una mediana de seguimiento de 5 años. Sólo el 2,7% de los pacientes con un puntaje CHADS2 de 0, que no habían tenido recidivas a los 2 años posprocedimiento, presentaron episodios ulteriores, aunque este porcentaje se elevó a 63,6% en aquellos con un puntaje de 3 o más.<sup>77</sup> De modo que para prevenir la aparición de recurrencias tardías, se debe actuar sobre los factores de riesgo de la FA, como la obesidad, la hipertensión arterial y la apnea del sueño, entre otros.

## Seguimiento posablación

Durante el seguimiento, se deben identificar las recurrencias arrítmicas y, a la vez, estar alerta a la posible presentación de complicaciones tardías. Se han propuesto diferentes protocolos de seguimiento mediante Holter convencional, monitores de eventos o Holter implantable, entre otros dispositivos. Como rutina los autores utilizan el Holter de 24-48 horas a los 90 días y lo repiten trimestralmente durante el primer año y, además, instruyen al paciente para que controle a diario su pulso arterial. Ante la aparición esporádica de síntomas breves, recurren a los monitores de eventos.

La mejoría sintomática del paciente es un objetivo fundamental del aislamiento de las venas pulmonares, pero definir el procedimiento como exitoso por este único logro es cuestionable a la luz de las evidencias que muestran la existencia de episodios asintomáticos de FA paroxística o persistente.<sup>78</sup> Por lo tanto, el interrogatorio resulta claramente insuficiente luego de la ablación de la FA,<sup>79</sup> e incluso en presencia de síntomas no permite determinar si se trata de FA u otras arritmias focales o macrorreentrantes.<sup>80</sup>

No hay una conducta aceptada de manera universal ante la documentación de FA en el seguimiento. Por un lado, esto no es sinónimo de fracaso, ya que una reducción significativa

de la carga arrítmica es claramente beneficiosa. Por otra parte, una FA previamente refractaria a la medicación antiarrítmica puede ser controlada por completo, o al menos en gran medida, luego de la ablación.

Tampoco es posible determinar ante un caso individual en qué medida, pese a las recurrencias, la ablación detuvo o retrasó la progresión a una FA permanente.<sup>81</sup> Estos aspectos aun no resueltos plantean diferentes opciones frente a una recurrencia, como la modificación del tratamiento antiarrítmico o la realización de un nuevo aislamiento de las venas pulmonares.

## Nuevas tecnologías

En sólo dos décadas, ha habido un notable desarrollo tanto de las técnicas de diagnóstico por imágenes como de los materiales y los sistemas de mapeo utilizados en los procedimientos. Los recursos tecnológicos también varían según el sustrato que se desea modificar o eliminar: CFAE,<sup>82</sup> rotores<sup>83,84</sup> o ganglios parasimpáticos adyacentes a la aurícula izquierda.

Asimismo, ha habido avances relacionados con la determinación del grado de contacto entre el extremo distal del catéter y el endocardio auricular, lo que permite reducir la existencia de zonas con persistencia de la conducción entre la aurícula izquierda y las venas pulmonares.<sup>85</sup> De todos modos, aunque está demostrada la no inferioridad de los catéteres con sensor de presión, todavía no se ha probado definitivamente que reduzcan el riesgo de taponamiento cardíaco.<sup>86</sup>

Entre las formas de energía diferentes a la radiofrecuencia, usadas para el aislamiento de las venas pulmonares, la *crioablación con balón* ha cobrado interés en los últimos años.<sup>87-89</sup> Sin embargo, sólo se ha demostrado no inferioridad con respecto a la radiofrecuencia y se han reportado mayor tiempo de fluoroscopia<sup>88</sup> y parálisis del nervio frénico, lo que ha llevado a los autores a continuar con el aislamiento de las venas pulmonares mediante radiofrecuencia.

Otra metodología de reciente introducción en Europa es el aislamiento de las venas pulmonares mediante un *catéter láser*, que permite visualizar la formación de la lesión en el endocardio auricular.<sup>90</sup> Hasta el momento, sólo se ha comprobado la no inferioridad de esta herramienta, en comparación con la radiofrecuencia.<sup>91</sup> También se encuentra en desarrollo un balón que emite radiofrecuencia de forma circunferencial,<sup>92</sup> aunque faltan datos acerca de su seguridad y eficacia.

Desde un punto de vista conceptual, resultan interesantes los procedimientos híbridos, que combinan la aproximación intravascular con un acceso epicárdico mínimamente invasivo. Aunque esta opción es prometedora ante la presentación de recurrencias luego del aislamiento convencional de las venas pulmonares, se deben considerar las complicaciones asociadas con el abordaje epicárdico.

## Conclusiones

Resulta claro que la ablación por catéter de la FA es de suma utilidad si se selecciona al paciente de manera adecuada. Cuando éste es claramente sintomático, no se debe esperar a que la FA sea refractaria a diferentes drogas antiarrítmicas. Por el contrario, una intervención temprana detiene el remodelado estructural y se vincula con un mejor resultado alejado.

La ablación debe ser realizada en un centro de alta complejidad, que disponga de amplia experiencia en la realización de procedimientos electrofisiológicos complejos y el tratamiento de las complicaciones.

Se ha comprobado el valor de esta metodología en el tratamiento de la FA paroxística y, en menor medida, de la variedad persistente de corta duración. Sin embargo, su papel es sumamente prometedor aun con formas de FA más sostenidas.

El desarrollo tecnológico y una mejor comprensión de los aspectos fisiopatológicos, permitirán una aproximación más racional, segura y efectiva.

## Referencias

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A y col. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Int Med* 1995; 155:469.
2. Andrade J, Khairy P, Dobrev D y col. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014; 114:1453.
3. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC y col. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659.
4. Calkins H, Kuck KH, Cappato R y col. 2012 HRS/ EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Heart Rhythm* 2012; 9:632.
5. Lianq JJ, Elafros MA, Muser D y col. Pulmonary vein antral isolation and non-pulmonary vein trigger ablation are sufficient to achieve favorable long-term outcomes including transformation to paroxysmal arrhythmias in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9(11) Pii: e004239.
6. Saito T, Waki K y Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:888.
7. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S y col. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:132.
8. Arentz T, Weber R, Bürkle G y col. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation* 2007; 115:3057.
9. Willems S, Steven D, Servatius H y col. Persistence of pulmonary vein isolation after robotic remote-navigated ablation for atrial fibrillation and its relation to clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:1079.
10. Kumagai K, Uno K, Khrestian C y col. Single site radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: studies guided by simultaneous multisite mapping in the canine sterile pericarditis model. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:917.
11. Doshi RN, Wu TJ, Yashima M y col. Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachyarrhythmia. *Circulation* 1999; 100:876.
12. Nishida K, Sarrazin JF, Fujiki A y col. Roles of the left atrial roof and pulmonary veins in the anatomic substrate for persistent atrial fibrillation and ablation in a canine model. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1728.
13. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL y col. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91:1588.
14. Shi XM, Yuan HT, Guo H y col. Electrophysiological characteristics of paroxysmal atrial fibrillation originating from superior vena cava: a clinical analysis of 30 cases. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:240.
15. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC y col. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17:370.
16. Jongnaransin K, Swaranagool A, Chugh A y col. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:9.
17. January CT, Wann LS, Alpert JS y col. 2014 AHA/ACC/HRS guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76.
18. Gonzalez-Zuelgaray J, Perez A. Regular supraventricular tachycardias associated with idiopathic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 98:1242.
19. Marrouche NF, Dresing T, Cole C y col. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:464.
20. Khaykin Y, Skanes A, Champagne J y col. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of electroanatomic circumferential pulmonary vein ablation supplemented by ablation of complex fractionated atrial electrograms versus potential-guided pulmonary vein antrum isolation guided by intracardiac ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:481.
21. Winfree AT. Spiral waves of chemical activity. *Science* 1972; 175:634.
22. Winfree AT. Sudden cardiac death: a problem in topology. *Sci Am* 1983; 248:144.
23. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S y col., for the Gap-AF-AFNET 1 investigators. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003337.



24. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D y col. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:971.
25. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, for the ADVANCE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet* 2015;386:672.
26. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, for the UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J* 2015;36:3276.
27. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S y col. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J* 2015;36:1812.
28. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D y col. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw 210 [Epub ahead of print].
29. Dong JZ, Sang CH, Yu RH y col. Prospective randomized comparison between a fixed '2C3L' approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1798.
30. Hunter RJ, McCready J, Diab I y col. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart* 2012;98:48.
31. Providencia R, Lambiase PD, Srinivasan N y col. Is there still a role for complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation? Meta-analysis of 1,415 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1017.
32. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S y col. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:18.
33. Rolf S, Kircher S, Arya A y col. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:825.
34. Shah AJ, Pascale P, Miyazaki S y col. Prevalence and types of pitfalls in the assessment of mitral isthmus linear conduction block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:957.
35. Khan AR, Khan S, Sheikh MA y col. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first- or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:853.
36. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G y col., for the Atrial Fibrillation ablation Pilot Study Investigators. 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.
37. Calkins H. Consenso internacional de expertos sobre ablación de la fibrilación auricular. En: González Zuelgaray J (ed.): Tratamiento de la fibrilación auricular. Ed. Inter-Médica, Bs. As., 2009, pp. 111-21.
38. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K y col. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1869.
39. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G y col. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014;311:498.
40. Ganesan AN, Nandal S, Luker J y col. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015;24:270.
41. Willems S, Klemm H, Rostock T y col. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcomes of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J* 2006;27:2871.
42. Pappone C, Rosanio S, Augello G y col. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. Outcomes from a controlled, nonrandomized, long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185.
43. Calkins H, Reynolds MR, Spector P y col. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349.
44. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr y col. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Int Med* 2008;168:581.
45. Pappone C, Augello G, Sala S y col. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340.
46. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P y col. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367:1587.
47. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ y col. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014; 311:692.

48. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A y col. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014; 35:501.
49. Jones DG, Haldar SK, Hussain W y col. 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.
50. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P y col. ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:333.
51. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M y col. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:308.
52. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S y col. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:18.
53. Lee G, Sparks PB, Morton JB y col. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:163.
54. Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H y col. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:1014.
55. Cappato R, Calkins H, Chen SA y col. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111:1100.
56. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ y col. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation* 2008; 117:2583.
57. Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ y col. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: A comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circulation Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:724.
58. Chang SL, Tai CT, Lin YJ y col. Comparison of cooled-tip versus 4-mm-tip catheter in the efficacy of acute ablative tissue injury during circumferential pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:1113.
59. Cheema A, Vasamreddy CR, Dalal D y col. Long-term single procedure efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 15:145-155.
60. Chen H, Yang B, Ju W y col. Long-term clinical implication of the occurrence of dissociated pulmonary vein activities after circumferential left atrial ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation J* 2010; 75:73.
61. Cappato R, Calkins H, Chen SA y col. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:32.
62. Quereshi AM, Prieto LR, Latson LA y col. Transcatheter angioplasty for acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation. *Circulation* 2003; 108:1336.
63. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43:265.
64. De Simone CV, Madhavan M, Ebrille E y col. Atrial fibrillation and stroke: increasing stroke risk with intervention. *Card Electrophysiol Clin* 2014; 6:87.
65. Cappato R, Calkins H, Chen SA y col. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2696.
66. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G y col. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation? A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167:1984.
67. Calkins H, Brugada J, Packer DL y col. 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.
68. Packer D, Verma A, Bonso A y col. Short- and long-term efficacy. En, Natale A y Raviele A (eds.): *Atrial fibrillation ablation*. Blackwell Futura. Malden, Massachusetts, 2007, pp. 51-72.
69. Roten L, Derval N, Pascale P y col. Current hot potatoes in atrial fibrillation ablation. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8:327.
70. Del Greco M, Cristoforetti A, Marini M y col. Image fusion shows the role of incomplete ablation lines in creating substrate for left atrial flutter occurring after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2008; 5:163.
71. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S y col. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1050.
72. Ouyang F, Antz M, Ernst S y col. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005; 111:127.
73. Kowalski M, Grimes MM, Perez FJ y col. Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation

- lesions for pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:930.
74. Kattritsis D, Wood MA, Shepard RK y col. Atrial arrhythmias following ostial or circumferential pulmonary vein ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 16:123
75. Patel PJ, Ahlemeyer L, Freas M y col. Outflow tract premature ventricular depolarizations after atrial fibrillation ablation may reflect autonomic influences. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 41:187.
76. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG y col. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e004549.
77. Chao TF, Ambrose K, Tsao HM y col. Relationship between the CHADS(2) score and risk of very late recurrences after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9:1185.
78. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR y col. 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.
79. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H y col. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112:307.
80. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S y col. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation* 2004; 110:1351.
81. Scaglione M, Gallo C, Battaglia A y col. Long-term progression from paroxysmal to permanent atrial fibrillation following transcatheter ablation in a large single-center experience. *Heart Rhythm* 2014; 11:777.
82. Verma A, Jiang CY, Betts TR y col. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372:1812.
83. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K y col. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:628.
84. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P y col. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: Extended follow-up of the CONFIRM trial (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1761.
85. Natale A, Reddy VY, Monir G y col. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: Results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:647.
86. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P y col. A randomized controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Results of the TOCCASTAR study. *Circulation* 2015; 132:907.
87. Luik A, Radzewitz A, Kieser M y col. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority Freeze AF Study. *Circulation* 2015; 132:1311.
88. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D y col. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25:1.
89. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, for the FIRE and ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374:2235.
90. Dukkipati SR, Kuck KH, Neuzil P y col. Pulmonary vein isolation using a visually guided laser balloon catheter: The first 200-patient multicenter clinical experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:467.
91. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I y col. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: A prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1350.
92. Sohara H, Satake S, Takeda H y col. Radiofrequency hot balloon catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation: A 3-center study in Japan. *J Arrhythmia* 2013; 29:20.

# Un llamado a la acción

*Eduardo A. Rousseau y Jorge González Zuelgaray*

### Introducción

---

La severidad de las complicaciones que pueden asociarse con la fibrilación auricular (FA) la convierten en un problema de salud de grandes dimensiones. Esta verdadera epidemia, que lamentablemente ha de crecer al ritmo del envejecimiento progresivo de la población mundial, exige una aproximación terapéutica integral, con una buena relación costo:efectividad. En el presente capítulo, se desarrollan ciertos conceptos considerados de utilidad en este sentido.

En un trabajo publicado por Kato y colaboradores, la transformación de la FA paroxística en FA permanente ocurrió en el 77,2% de 171 pacientes con una mediana de edad de  $58,3 \pm 11,8$  años, luego de un seguimiento de  $14,1 \pm 8,1$  años. Esto equivale a una progresión a FA crónica del 5,5% de los pacientes por año, lo que se ha asociado de forma independiente con el envejecimiento y la presencia de infarto de miocardio, enfermedad valvular y dilatación de la aurícula izquierda.<sup>1</sup>

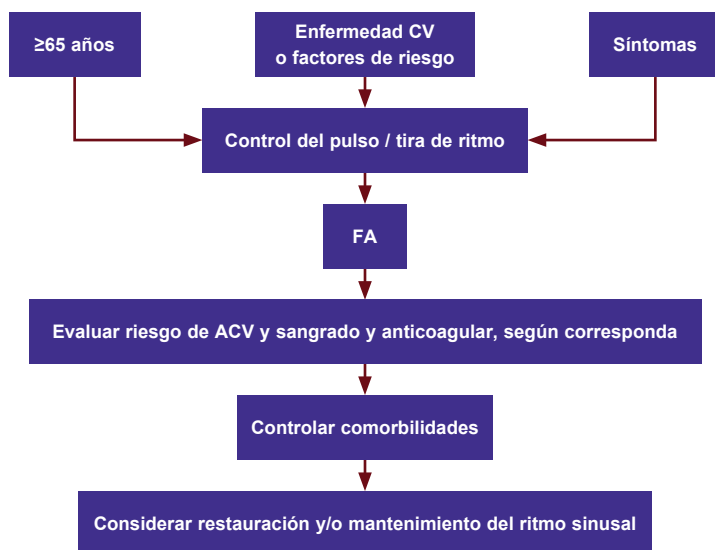
La FA es persistente en el momento del diagnóstico en alrededor del 40% de los pacientes, probablemente porque ha sido previamente asintomática o porque ya ha ocurrido un remodelado estructural.<sup>2</sup> Como se ha observado que el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) aumenta aun con episodios breves de FA asintomática, uno de los puntos en los cuales se focaliza el manejo de esta arritmia es el tratamiento temprano (figura 10-1).<sup>3</sup>

### Aspectos fisiopatológicos: nuevos horizontes

---

Cuando el sustrato se encuentra significativamente alterado, los episodios de FA se hacen más persistentes o la arritmia evoluciona hacia la forma permanente. En cambio, en los pacientes con menor remodelado estructural, la evolución hacia la forma permanente es más gradual.<sup>3</sup> Por lo tanto, la prevención del remodelado constituiría un notable avance en el manejo de la FA.

La amiodarona es hasta el momento el único antiarrítmico con esa propiedad, como lo demostraron Shinagawa y colaboradores, quienes sometieron a 53 perros a estimulación auricular rápida durante 7 días, luego de lo cual evaluaron la vulnerabilidad auricular (porcentaje de sitios con inducción de FA mediante un extraestímulo único), la duración de la FA inducida, la duración del período refractario auricular efectivo y la velocidad de conducción. Los perros fueron divididos en diferentes grupos: ausencia de marcapaseo rápido, marcapaseo



**Figura 10-1.** Diagrama de flujo para la detección y el manejo temprano de la FA. Adaptada con autorización de la referencia 3.

sin antiarrítmicos o marcapaseo con amiodarona, dofetilida o flecainida administradas 3 días antes de la estimulación. Sólo la amiodarona previno el remodelado.<sup>4</sup>

La modificación de los trastornos estructurales de base es acompañada de una mejor respuesta al tratamiento antiarrítmico. Hu y colaboradores observaron ritmo sinusal luego de 12 meses de seguimiento en el 96% de los pacientes con FA de 12 meses de duración o menos y un diámetro de la aurícula izquierda igual o inferior a 45 mm, en quienes se había optado por la estrategia de control del ritmo, luego de la valvulotomía mitral percutánea con balón.<sup>5</sup>

En relación con el tono autonómico y su influencia sobre la FA, Yu y colaboradores demostraron, en 17 perros anestesiados con pentobarbital, la reversión de la inducibilidad de la FA mediante aplicación de campos electromagnéticos sobre ambos troncos vagales cervicales o de forma no invasiva a través del tórax.<sup>6</sup> Por otra parte, un metaanálisis de estudios prospectivos aleatorizados determinó que la sobrevida libre de FA a 12 meses fue notoriamente mayor luego de la denervación renal asociada con el aislamiento de las venas pulmonares, en comparación con el mero aislamiento de dichas venas ( $p = 0,01$ ), en pacientes con FA persistente e hipertensión arterial resistente severa.<sup>7</sup>

## Tratamiento integral e individualizado de la FA

Un tratamiento integral que incluya la corrección de los hábitos de vida y los factores de riesgo contribuye significativamente a interrumpir el remodelado y, por lo tanto, a detener la progresión de la enfermedad. También se ha sugerido un abordaje individualizado, que tenga en cuenta los aspectos fisiopatológicos y la predisposición genética.<sup>8,9</sup>

Más allá del desarrollo de nuevos recursos, es fundamental su correcta utilización, en la medida en que estén disponibles (lo que constituye un desafío frente a una patología tan prevalente). En este sentido, las evidencias demuestran la subutilización de los fármacos anticoagulantes, verdadera piedra angular de la prevención del ACV en los pacientes con FA. La Sociedad Internacional

de Farmacoeconomía define la *adherencia* al tratamiento como “la medida en la cual el paciente actúa en concordancia con las dosis y los intervalos indicados” y la persistencia como “el tiempo desde el inicio hasta el abandono de la terapia”.<sup>10</sup> Si bien esto puede verse facilitado por llamados telefónicos, mensajes u otros recursos tecnológicos,<sup>11</sup> los resultados son mejores cuando el paciente se informa y asume un papel activo en su propio proceso de curación.

## Diagnóstico temprano

El estudio SAFE demostró la utilidad de las tiras electrocardiográficas para el diagnóstico de la FA,<sup>12</sup> y las últimas guías europeas recomiendan la búsqueda de la arritmia mediante el control del pulso o tiras de ritmo, en los pacientes mayores de 65 años (clase I, nivel de evidencia B).<sup>9</sup> Para que estas acciones sean llevadas a la práctica, se requiere la concientización de la comunidad médica y la población en general acerca de la FA y sus consecuencias, así como también del beneficio de un tratamiento precoz.<sup>13</sup>

## Cumplimiento de las guías

Es importante que se cumpla con las guías internacionales, ya que proveen información actualizada y concisa para una mejor práctica. Por diferentes motivos, esto lamentablemente no ocurre en casi ninguna área de la Medicina.<sup>14</sup> En el caso de la anticoagulación, los médicos tienden a equiparar la magnitud del riesgo de sangrado con la prevención de eventos embólicos, cuando en realidad la relación riesgo:beneficio es claramente favorable al uso de anticoagulantes orales. Más aun, muchos médicos subestiman el riesgo de hemorragia asociado con la aspirina y, al mismo tiempo, sobreestiman su efecto beneficioso.<sup>15-17</sup>

Una preocupación bastante difundida se vincula con el riesgo de sangrado en pacientes añosos. Aunque en un estudio chileno los individuos mayores de 80 años tuvieron una RIN superior a 5 con más frecuencia que los individuos menores de 60 años,<sup>18</sup> merecen destacarse dos hechos: 1) los beneficios del tratamiento anticoagulante superan al riesgo de una hemorragia cerebral causada por una caída;<sup>19</sup> y 2) la incidencia de ACV en los pacientes con FA mayores de 75 años y tratados con anticoagulantes orales es menor que en los que reciben aspirina, sin que esto aumente la tasa de sangrado.<sup>20</sup>

En una clínica privada de Brasil, se le recomendó terapia anticoagulante a apenas el 61,7% de los pacientes con indicación de dicho tratamiento y, lo que es más preocupante, sólo el 65,9% de aquellos a quienes se les habían prescrito anticoagulantes los recibían de forma regular.<sup>21</sup> Otras dos investigaciones llevadas a cabo en Brasil dan cuenta, por un lado, de que sólo el 46,5% de 301 pacientes con FA e indicación de anticoagulación oral atendidos en un hospital universitario recibían antagonistas de la vitamina K,<sup>22</sup> y por otro lado, que apenas el 55% de 136 pacientes ambulatorios con FA y riesgo embólico moderado o alto estaban anticoagulados. En este último estudio, la warfarina no les fue indicada a 37 pacientes, pero sólo estaba contraindicada en 7.<sup>23</sup>

También conspira contra una mejor práctica clínica el escaso tiempo que dejan las dificultades cotidianas tanto para la relación entre médico y paciente como para la educación médica continua. Las “listas de chequeo”, con preguntas con diferentes opciones que el paciente puede completar en la sala de espera, facilitan en gran medida el interrogatorio relacionado con su arritmia (fig. 10-2).

Cabe destacar que el abordaje del problema no es universal, ya que las realidades cambian notablemente en los diferentes continentes. En los últimos años, se han generado acciones para crear toma de conciencia acerca del problema en los responsables de las políticas de



salud. La figura 10-3 muestra la publicación del Grupo de Trabajo de Latinoamérica, que forma parte del consorcio ASP (Action for Stroke Prevention), destinada a promover recomendaciones para la prevención del ACV vinculado con la FA (cuadro 10-1).

## Atención centrada en el paciente

La participación del paciente en la toma de decisiones constituye el núcleo del nuevo paradigma conocido como “tratamiento centrado en el paciente”.<sup>24-26</sup> Éste se asocia con mejores resultados clínicos y menor riesgo de complicaciones.<sup>27,28</sup> Por otra parte, el solo hecho de que el paciente esté motivado con su tratamiento puede ser considerado un logro.<sup>29</sup> La figura 10-4



**Figura 10-2.** Díptico de 27 x 20 cm con preguntas que el paciente responde tildando la opción válida en la sala de espera y entrega al médico al ingresar a la consulta.



**Figura 10-3.** Publicación del Grupo de Trabajo de Latinoamérica dirigida a los responsables de las políticas de salud en la región.

Cuadro 10-1. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Latinoamérica para la prevención del ACV en pacientes con FA

- Desarrollar estrategias coordinadas para el diagnóstico temprano de la FA
- Mejorar la educación de los pacientes en relación con la FA
- Fomentar los nuevos abordajes para el tratamiento de la FA
- Promover entre los médicos la toma de conciencia acerca del tratamiento de la FA y los beneficios de la prevención del ACV
- Promover el amplio acceso de los pacientes a la información, en todos los países de Latinoamérica
- Difundir las guías para el tratamiento de la FA y promover su cumplimiento
- Intercambiar las mejores prácticas entre los países de Latinoamérica
- Estimular la investigación de las causas, la prevención y el tratamiento de la FA y mejorar el conocimiento de los aspectos epidemiológicos



**Figura 10-4.** Folletos informativos para pacientes acerca de la FA (izquierda) y la ablación por catéter de la FA (derecha).

muestra material educativo para los pacientes con FA, mientras que la figura 10-5 corresponde a material de apoyo para situaciones de emergencia.

La atención centrada en el paciente se caracteriza por la “consideración de sus necesidades, preferencias y preocupaciones acerca de la salud en general, sin poner el acento exclusivamente en su afección específica”.<sup>30,31</sup> La tabla 10-1 muestra las indicaciones de las guías europeas de 2016, las cuales enfatizan, en especial, estos aspectos.

La clave para una participación activa del paciente se centra en su debida información. Sin embargo, esta tarea se enfrenta con diferentes desafíos: 1) los conceptos deben transmitirse de una manera que no cree excesivo temor en el paciente y sus familiares; 2) hay mecanismos de negación que crean una notable resistencia en algunas poblaciones; y 3) la información debe ser transmitida en un lenguaje acorde al destinatario (edad, situación clínica, nivel de instrucción, etc.).

Es sumamente importante adaptar la información transmitida a las diferentes características de los pacientes. Así, el material destinado a enseñar cómo controlar el pulso tiene distintos lenguajes, según esté destinado a personas más jóvenes o de mayor edad (fig. 10-6), o adopta la forma de un cuento cuando se divulga en escuelas primarias (fig. 10-7).

Asimismo, es necesario realizar campañas de difusión continua a través de los medios convencionales (artículos periodísticos o entrevistas radiales o televisivas) o bien en las redes sociales, buscando “viralizar” mensajes. En la opinión de los autores, la gran mayoría de los contenidos difundidos en Internet son confiables y preparados de forma responsable y con-



**Figura 10-5.** Tarjeta de identificación “Estoy anticoagulado” en cuyo reverso constan el fármaco que recibe el paciente y los datos de contacto.

**Tabla 10-1.** Indicaciones para el manejo de la FA centrado en el paciente, según las guías europeas de 2016\*

Indicación	Clase	Evidencia
Es recomendable la educación individualizada del paciente en todas las fases de la FA	I	C
Debería considerarse la participación activa del paciente en el proceso de cuidado y la responsabilidad de los cambios en el estilo de vida	IIa	C
Debería considerarse la toma de decisiones compartida para asegurar que el cuidado se basa en las mejores evidencias disponibles y se ajusta a las necesidades, valores y preferencias del paciente	IIa	C

\* Adaptada con autorización de la referencia 9



**Figura 10-6.** Material de la fundación Arrhythmia Alliance Argentina. Tapas de folletos destinados a enseñar el control del pulso a personas de mayor edad (izquierda) y personas más jóvenes (derecha).



**Figura 10-7.** Cuento ilustrado (izquierda) y cuadernillo con interrogatorio y ejercitaciones (derecha) destinados a niños que cursan la escuela primaria, para instruirlos de forma amena acerca del control del pulso y la FA. Autora: Sra. Gloria Nieves Lolo.

tribuyen favorablemente a que el paciente esté más dispuesto a colaborar con su tratamiento. En cambio, no tienen comentarios favorables acerca de los foros de pacientes.

Por otra parte, es un hecho que la población es en particular sensible a la ocurrencia de eventos fortuitos, como la detección de una FA o la presentación de complicaciones de la arritmia, en personajes masivamente conocidos.

La interrelación entre los pacientes con FA también es sumamente valiosa, ya que promueve una corriente de solidaridad y contribuye a reducir temores y compartir experiencias acerca de la arritmia y los diferentes recursos terapéuticos.

## Conclusiones

La prevención de la FA y sus consecuencias es una tarea compleja y requiere de un equipo multidisciplinario con recursos diversos (tabla 10-2). El esfuerzo continuado es clave, ya que una tarea de breve duración, aunque tenga un impacto inicial, no logra resultados consistentes.

Instruir a la población es fundamental, aunque difícil, aun con material escrito y oral adecuado, dadas la heterogeneidad cultural y etaria de los destinatarios y sus diversas posibilidades de acceso a los recursos tecnológicos.<sup>32</sup> Sin embargo, dada la magnitud del desafío que plantea esta verdadera epidemia, los esfuerzos se encuentran ampliamente justificados.

**Tabla 10-2.** Recomendaciones de las guías europeas de 2016 para el manejo multidisciplinario de la FA\*

Participación del paciente	Equipos multidisciplinarios	Herramientas de comunicación	Acceso a todas las opciones terapéuticas
Educación del paciente Autoevaluación Modificación de los factores de riesgo y el estilo de vida Toma de decisiones compartida	Médicos (internista, cardiólogo y hematólogo) y enfermeros Combinación efectiva de experiencia y capacidades de educación y comunicación	Información sobre FA Checklist Control de la adherencia y eficacia del tratamiento	Apoyo para cambios en el estilo de vida Anticoagulación Control de la frecuencia cardíaca Tratamiento no farmacológico

Adaptada con autorización de la referencia 9

## Referencias

1. Kato T, Yamashita T, Sagara K y col. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2004; 68:568.
2. Panizo JG, Perea J, Galan J y col. The first episode of atrial fibrillation: paroxysmal, persistent or uncertain? *PACE* 2011; 34:1320 (abstract 30).
3. Nattel S, Guasch E, Savelieva I y col. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* 2014; 35:1448.
4. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G y col. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003; 107:1440.
5. Hu CL, Jiang H, Tang QZ y col. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation after percutaneous mitral balloon valvotomy: a randomized controlled study. *Heart* 2006; 92:1096.
6. Yu L, Dyer JW, Scherlag BJ y col. The use of low-level electromagnetic fields to suppress atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2015; 12:809.
7. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis G y col. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience. *Heart Rhythm* 2014; 11:1131.
8. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E y col. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013; 15:1540.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D y col. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw 210 [Epub ahead of print].
10. Cramer JA, Roy A, Burrell A y col. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11:44.
11. Nerini E, Grip L, Camm AJ y col. Atrial fibrillation and the “other drug problem”: reducing non-adherence with technology. *Eur Heart J* 2013; 34:2031.
12. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD y col. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ* 2007; 355:380.
13. Aliot E, Breithardt G, Brugada J y col. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace* 2010; 12:626.
14. González-Zuelgaray J, Pellizzón O, Muratore CA y col. Lack of current implantable cardioverter defibrillator guidelines application for primary prevention of sudden cardiac death in Latin American patients with heart failure: a cross-sectional study. *Europace* 2013; 15:236.
15. Bungard TJ, Ghali WA, McAlister FA y col. Physicians’ perceptions of the benefits and risks of warfarin for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can Med Assoc J* 2001; 165:301.
16. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians’ fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1580.
17. Vasishta S, Toor F, Johansen A y col. Stroke prevention in atrial fibrillation: physicians’ attitudes to anticoagulation in older people. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 33:219.
18. Murray NP, Meroni EL, Cárdenas MM y col. La edad como factor determinante en la decisión para utilizar la terapia de anticoagulación oral: una auditoría de gestión clínica. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28:363.
19. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A y col. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Inten Med* 1999; 159:677.
20. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K y col. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:493.
21. Macedo PG, Ferreira NE, Silva BT y col. Anticoagulação oral em pacientes com fibrilação atrial: das diretrizes a prática clínica. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56:56.
22. Fornari LS, Calderaro D, Nassar IB y col. Misuse of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients: frequent, pervasive and persistent. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23:65.
23. Mesas CE, Veloso HH y De Paola AA. Anticoagulation for atrial fibrillation: underutilization in a Brazilian tertiary outpatient clinic. *Clin Cardiol* 2004; 27:592.
24. Cox MC y Gulati VK. Patient-centered treatment of atrial fibrillation. *JAAPA* 2016; 29:1.
25. Nuno R, Coleman K, Bengoa R y col. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICCS framework. *Health Policy* 2012; 105:55.
26. Wagner EH, Austin BT, von Korff M y col. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996; 74:511.
27. Trummer UF, Mueller UO, Nowak P y col. Does physician-patient communication that aims at empowering patients improve clinical outcome? A case study. *Patient Educ Couns* 2006; 61:299.

28. Beyth RJ, Quinn L y Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:687.
29. Hibbard JH y Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences, fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32:207.
30. Avezum A, Cantú C, González-Zuelgaray J y col. ¿Cómo reducir los accidentes cerebrovasculares en Latinoamérica? Informe del Grupo de Trabajo: Prevención de los Accidentes Cerebrovasculares. Buenos Aires, Agosto de 2011, pp. 61-70.
31. Concannon TW. Can patient centered outcomes research improve healthcare? *BMJ* 2015; 351:h3859.
32. McCabe PJ. Self-management of atrial fibrillation: a new frontier for nursing research. *Progr Cardiovasc Nurs* 2008; 23:37.



# Índice alfabético

## A

ABC, score, 71

Ablación

de la FA, 127

complicaciones, 136

evaluación preablación, 129

nuevas tecnologías, 139

procedimiento, 131

puntos finales, 135

resultados, 135

seguimiento posablación, 138

selección del paciente, 128

del nódulo AV, 48

ACUTE, 40

ADONIS, 50

AFBAR, 47

AF-CHF, 45

AFFIRM, 45

Amiodarona

control de la frecuencia ventricular, 48

controles para prevenir sus efectos  
adversos, 48

ANDROMEDA, 50

ANNEXA-4, 85

Antagonistas

de la aldosterona y FA, 63

del calcio para el control de la frecuen-  
cia, 47

Anticoagulación y cardioversión, 40

Anticoagulantes orales de acción directa, 77

Apixabán, 72

ARISTOTLE, 71

ARMYDA-3, 62

Aspectos genéticos, 10

ATHENA, 51

AVERROES, 72

## B

Bloqueantes  $\beta$ , 46

## C

Cardioversión de la FA, 36

eléctrica, en pacientes con marcapasos, 38

facilitada por antiarrítmicos, 42

interna, 37

onda bifásica, 36

farmacológica, 41

“pill-in-the-pocket”, 41

CHF-STAT, 49

Cierre percutáneo de la orejuela, 87

Control agudo de la respuesta ventricular,  
39

Corticoides y FA, 64

## D

Dabigatrán, 72

Desarrollo del sistema de conducción, 33

Digoxina para el control de la frecuencia  
cardíaca, 47

Dispositivo

PLAATO, 87

Watchman, 89

Amplatzer Cardiac Plug, 91

DOAC, 77

Dofetilida, 51

DIAMOND-AF, 51

Dronedarona, 50

DYONISOS, 50

## E

Edoxabán, 73

Embarazo y anticoagulación, 79  
y FA, 105

Estatinas y FA, 61

ERATO, 51

EURIDIS, 50

## F

### FA

- alteraciones electrofisiológicas, 8
- atención centrada en el paciente, 147
- clasificación, 5
- complicaciones neurológicas, 3
- conducción AV, 9
- cumplimiento de las guías, 146
- diagnóstico, 3
- en el hipertiroidismo, 101
- en el infarto de miocardio, 112
- en el posoperatorio de la cirugía cardíaca, 98
- en el Wolff-Parkinson-White, 113
- en la insuficiencia cardíaca, 117
- factores de riesgo, 5
- frecuencia cardíaca “controlada”, 45
- incidencia, 2
- mortalidad, 2
- relación con el aleteo, 10
- relación con otras taquiarritmias regulares, 13
- síntomas, 5
- tratamiento individualizado, 145

Flecainida, 51

## H

HAS-BLED, 71

## I

Inhibidores de la enzima convertidora y FA, 58

Ivabradina, 52

## L

LIFE, 47

## M

MERLIN-TIMI 36, 52

## O

Omega 3 y FA, 63

ORBIT, 71

Ostium

- primum, 32
- secundum, 33

## P

PALLAS, 51

Plexos ganglionares, 22

Propafenona, 51

## Q

Quinidina, 52

## R

RACE, 45

Ranolazina, 52

RATAF, 47

Registros y anticoagulación, 79

Remodelado

- eléctrico, 57
- contráctil, 57
- estructural, 7

Rivaroxabán, 73

ROCKET-AF, 73

## S

SAFE-T, 49

SCD-HeFT, 50

Score CHA2DS2-VASc, 69

Seno

- coronario, 23
- venoso, 29

Sistema de coagulación, 74

Sistema Lariat, 92

SOLVD, 58

Sotalol, 51

## T

Taquicardia inducida por taquicardia, 14

TRACE, 58

Tratamiento agudo, diagrama de flujo, 43

Tubo cardíaco, 29

## U

Unión aurícula izquierda-venas pulmonares, 20

## V

Vena(s)

- de Marshall, 30
- pulmonares, características, 24