

Actualización: Fibrilación auricular (Segunda entrega)

Atrial fibrillation (second article)

Agustín Ciapponi

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente y su prevalencia aumenta con la edad. De presentación clínica muy variable entre la ausencia de síntomas y la descompensación hemodinámica, la presencia de este problema duplica la mortalidad de los pacientes con respecto a la población de su misma edad. Entre sus complicaciones más temidas se incluyen los eventos vasculares agudos (en especial ACV) por embolismo secundario a la formación de trombos intraauriculares. Esta arritmia puede afectar a pacientes con cardiopatía u otros factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertiroidismo, neumonía, etc.), o presentarse de forma idiopática o solitaria. Las herramientas terapéuticas en el manejo de esta entidad consisten en: 1) Cardioversión, que puede ser eléctrica o farmacológica; 2) Uso de drogas para mantener el ritmo sinusal; 3) Control farmacológico de la respuesta ventricular y 4) Tratamiento antitrombótico.

Abstract

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia and its prevalence increases with age. Its clinical presentation is highly variable between the absence of symptoms and hemodynamic decompensation and its presence duplicates mortality rates of patients when they are compared with population of the same age. Most dreaded complications include acute vascular events (especially embolic stroke) secondary to intra-atrial thrombus formation. Atrial fibrillation can occur in patients cardiovascular disease or other risk factors (diabetes, hyperthyroidism, pneumonia) or present in an idiopathic way. Therapeutic options to manage this condition consist on: 1) electric or pharmacologic cardioversion; 2) Use of drugs to maintain sinus rhythm; 3) Use of drugs to control ventricular response and; 4) Antithrombotic treatment.

Ciapponi A. Fibrilación auricular (segunda parte). Evid Act Pract Ambul. Jul-Sep 2013;16(3):106-117.

Herramientas para el control de la arritmia

El manejo de los pacientes con fibrilación auricular (FA) tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la FA. Las herramientas terapéuticas en la FA consisten en: 1) la cardioversión (CV), 2) el uso de drogas para mantener el ritmo sinusal, 3) el uso de drogas para mantener una respuesta ventricular adecuada, y 4) el tratamiento antitrombótico.

La gravedad de los síntomas relacionados con la FA debe dirigir la decisión del restablecimiento del ritmo sinusal (en pacientes graves que no tengan contraindicaciones para el uso crónico de drogas para mantener el ritmo sinusal) o el manejo de la frecuencia ventricular (en la mayoría de los pacientes).

La estrategia inicial puede diferir del objetivo terapéutico a largo plazo. Para pacientes con FA sintomática que dura varias semanas, el tratamiento inicial puede ser la anticoagulación y el control de la frecuencia, mientras que el objetivo a largo plazo puede ser la restauración del ritmo sinusal. Si el control de la frecuencia proporciona un alivio sintomático insuficiente, el objetivo a largo plazo de restaurar el ritmo sinusal se torna más claro. No hay datos clínicos sobre la utilidad y el beneficio del tratamiento precoz de control del ritmo. A pesar de ello, es probable que se conceda la oportunidad de mantener el ritmo sinusal en la fase temprana del manejo de un paciente con FA. Por el contrario, la mejoría de los síntomas mediante control de la frecuencia en pacientes de edad avanzada puede hacer que el médico deje de intentar restablecer el ritmo sinusal. Al final del artículo se resumen e integran todas las herramientas para el manejo global del paciente con FA.

Cardioversión

La cardioversión (CV) es el retorno al ritmo sinusal (RS) de un corazón que ha sufrido una FA. Puede ocurrir en forma espontánea (aproximadamente la mitad de las FA de reciente comienzo reversion espontáneamente al RS en la primeras horas de instalada y hasta un 70 a 80% lo hace dentro de las primeras 24 horas) o mediante una intervención médica. Desde el punto de vista terapéutico lo ideal sería lograr que la mayoría de los pacientes vuelvan al RS; sin embargo, como veremos, hay variables que determinan que esto sea más o menos factible o riesgoso. Los factores que predisponen a la recurrencia de FA son la edad, la duración de la arritmia antes de la car-

dioversión, el número de recurrencias previas, el tamaño aumentado de la aurícula izquierda o la función reducida del ventrículo izquierdo, y la presencia de enfermedad coronaria o valvulopatía mitral o pulmonar. Las extrasístoles auriculares, las frecuencias altas y las alteraciones en la conducción auricular también aumentan el riesgo de recurrencia de esta arritmia.

En general, y dada la alta recurrencia de la FA, la mayoría de los pacientes deben recibir drogas para mantener el ritmo sinusal; no tendría sentido intentar la CV en un paciente que tiene contraindicaciones para recibir esta terapia, por lo que siempre debe considerarse la tolerancia a las drogas antes de plantear la CV.

Indicaciones de la cardioversión de urgencia

En la mayoría de los pacientes que el médico de familia evalúe en su consultorio se podrá planificar una CV programada, ya que los pacientes que requieren una CV de urgencia suelen consultar en la guardia de emergencias debido a la severidad de sus síntomas. Las indicaciones de la CV de urgencia incluyen la descompensación hemodinámica, el desarrollo de eventos coronarios agudos, el angor, la insuficiencia cardíaca, la hipotensión arterial o el síncope y la frecuencia cardíaca mayor de 170 lat/min. Por lo general, estos pacientes tienen cardiopatías asociadas que favorecen la descompensación hemodinámica.

Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica (CVE) se realiza mediante un desfibrilador que descarga un choque eléctrico sobre el corazón y que produce una despolarización masiva de las células del miocardio, de manera que se restablece el RS. Antes de cardiovertir a un paciente debe aplicarse una suave anestesia general para disminuir la molestia del choque eléctrico. Se realiza una descarga sincronizada (se detecta la onda R del ECG) de 200 Joules (en pacientes con FA persistente una descarga inicial de 360 Joules es más eficaz), en espiración y con compresión del tórax para reducir la resistencia. La colocación de las paletas debe ser, con preferencia, anteroposterior o anterior-anterior¹. Es importante que el estómago esté vacío, para limitar el riesgo de broncoaspiración. Pueden desencadenarse

arritmias peligrosas, como la taquicardia y la fibrilación ventricular, en casos de hipopotasemia, intoxicación por digitálicos o sincronización inadecuada. La digoxina debe suspenderse por lo menos 48 horas antes de una CVE programada. La evidencia disponible recomienda el uso de desfibriladores externos bifásicos, por sus menores requerimientos energéticos y su mayor eficacia respecto de los monofásicos. Pueden ser necesarios un catéter de estimulación o electrodos externos de estimulación si se produce asistolia o bradicardia.

Se puede llevar a cabo una CVE en forma ambulatoria en pacientes hemodinámicamente estables que no tengan una cardiopatía subyacente grave. Se debe realizar un monitoreo electrocardiográfico y hemodinámico durante al menos tres horas después del procedimiento.

La CVE está indicada en pacientes con FA persistente (mayor de siete días) en especial, en aquellos que llevan más de un mes de duración (siempre y cuando la aurícula izquierda no esté muy agrandada) ya que las drogas no suelen ser eficaces en estas situaciones; cuando exista alto riesgo de proarritmia (por isquemia, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, etc.) y no pueda utilizarse la amiodarona o cuando el paciente esté recibiendo antiarrítmicos. La importancia de cardiovertir en forma temprana al paciente fibrilado tiene como objetivos mejorar los síntomas o el compromiso hemodinámico en los pacientes que los presentan, disminuir el riesgo de tromboembolia y disminuir la probabilidad de las recurrencias al evitar el remodelamiento eléctrico y mecánico de la aurícula izquierda. La CVE es, por su eficacia (67 a 94%) y rapidez (el restablecimiento del RS es inmediato) el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con FA.

Cardioversión farmacológica

La tasa de éxito de la cardioversión farmacológica (CVF) es menor que la obtenida con CVE, pero no requiere sedación o anestesia. Se realiza con drogas antiarrítmicas y está indicada en pacientes con FA de reciente comienzo; alcanza su máxima eficacia los primeros siete días de instalación de la arritmia. En casos de evolución mayor de siete días, la droga más recomendada es la amiodarona. Aunque para la CVF rápida de las FA de reciente comienzo la amiodarona tiene una eficacia menor a la flecainida (67 a 92% a las 6 horas y la mayoría en la primer hora), es el fármaco más efectivo a mediano (tres a cuatro semanas) y a largo plazo, así como en el mantenimiento del RS.

La CVF con propafenona es exitosa en el 41 al 91% de los casos después de su administración intravenosa; debido a sus débiles propiedades betabloqueantes debe evitarse en la enfermedad pulmonar obstructiva grave. La flecainida y la propafenona deben evitarse en pacientes con cardiopatía isquémica subyacente o disfunción sistólica del VI. Ambas tienen una eficacia limitada para la cardioversión de la FA persistente o el aleteo auricular. Por su parte, la ibutilida es una alternativa más eficaz para el aleteo auricular que para la FA; con una tasa de éxito del 71% (frente al 49% de la propafenona), el 10% de los pacientes presentó taquicardia ventricular no sostenida.

La mayoría de los pacientes que se someten a CVF necesitan supervisión médica continua y monitoreo electrocardiográfico durante la infusión del fármaco y durante cierto tiempo después de haberse completado ésta (por lo general, la mitad de la vida media de eliminación de la droga), con el objetivo de detectar episodios proarritmicos ventriculares, paro sinusal o bloqueo auriculoventricular.

La amiodarona es la única droga que podría utilizarse en una CVF ambulatoria, pero siempre luego de asegurarse tres semanas previas de anticoagulación en rango terapéutico, pues de

lo contrario aumentaría el riesgo tromboembólico en los casos en que la CVF se consiguiera luego de 48 horas de instalada la FA.

Se ha propuesto una estrategia de CVF oral (tratamiento de "píldora de bolsillo") en pacientes ambulatorios seleccionados una vez establecida la seguridad de este tipo de intervenciones. Según un ensayo clínico, la propafenona (en dosis de 450 a 600 mg) o la flecainida (en dosis de 200 a 300 mg) pueden ser administradas por vía oral por el propio paciente fuera del hospital de forma segura y efectiva (94% de eficacia)². Este enfoque podría utilizarse en pacientes seleccionados, muy sintomáticos, con recurrencias de FA infrecuentes (entre una por mes y una por año), quienes no presenten contraindicaciones y luego de probar en el hospital la eficacia y la seguridad del tratamiento oral. Además, se tiene que instruir a los pacientes para que tomen la mencionada píldora tan pronto aparezcan los síntomas de FA.

Existen casos más selectos y más complicados en los que se debe recurrir a una combinación de CVE y CVF. Esta se indica cuando existe baja probabilidad de CV exitosa (FA de evolución mayor a dos años, aurícula izquierda mayor a 6 cm, estenosis mitral severa, insuficiencia cardíaca en clase funcional III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus iniciales en inglés) o en pacientes con antecedentes de recurrencia inmediata). El pretratamiento con fármacos antiarrítmicos como la amiodarona, la ibutilida, el sotalol, la flecainida y la propafenona aumenta la probabilidad de restablecer el ritmo sinusal^{3,4,5}.

Determinación del riesgo de tromboembolismo asociado a la cardioversión

Si el paciente tiene un trombo intraauricular y es sometido a una CV, este trombo puede desprenderse y embolizar en el momento o hasta dos semanas después del procedimiento. El principal determinante del riesgo tromboembólico es el tiempo de evolución de la FA; en las de menos de 48 horas de duración es del 1 al 2% mientras que en las de más de 48 horas, del 5,3%.

Si el médico está seguro de que la FA tiene menos de 48 horas de evolución podrá cardiovertir sin problema y en forma inmediata, sin necesidad de anticoagulación previa (si el paciente no tuviera factores de riesgo tromboembólico). Sólo se aconseja anticoagular a estos pacientes cuando existe una alta posibilidad de recurrencia (y no por el episodio en curso) debido a antecedentes de recurrencias previas o a la presencia de valvulopatía mitral. En pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) se puede establecer en forma expeditiva la anticoagulación con heparina no fraccionada intravenosa seguida de heparina de bajo peso molecular en infusión o subcutánea, e iniciar fármacos antivitaminas K después de la cardioversión, que deben continuarse de por vida. La heparina debe administrarse en forma simultánea hasta lograr un RIN estable entre 2 y 3.

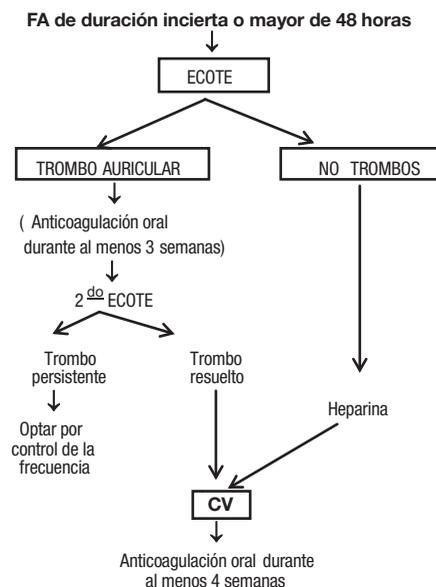
Si la FA tiene más de 48 horas de evolución (o el médico no está seguro del tiempo que lleva instalada la arritmia) el paciente tiene mayor riesgo tromboembólico y, por lo tanto, habrá que tomar una de las dos conductas siguientes antes de intentar la CV:

a) Anticoagulación por vía oral en forma empírica durante tres semanas (con un RIN estable entre 2 y 3), seguida de cardioversión. La terapia con fármacos antivitaminas K debe continuarse al menos cuatro semanas luego del procedimiento. Este esquema reduce el riesgo tromboembólico asociado a la CV del 5,3% al 0,8%.

b) Cardioversión precedida por un ecocardiograma transesofágico. Si en este estudio no se encuentran trombos en la AI ni en la orejuela, puede realizarse una CV con una anticoagulación rápida con heparina no fraccionada intravenosa, seguida de heparina de bajo peso molecular en infusión o subcutánea, hasta alcanzar un RIN entre 2 y 3 con fármacos antivitaminas K, los que luego deben mantenerse durante al menos cuatro semanas. Si se hallan trombos en la AI, debe indicarse la anticoagulación oral al menos durante tres semanas antes de repetir el ecocardiograma transesofágico; si el trombo se ha disuelto se procede a la CV (luego se mantiene la anticoagulación oral durante un mínimo de cuatro semanas) y si no se ha resuelto (trombo persistente) la estrategia de control del ritmo debe cambiarse por una estrategia de control de la frecuencia, sobre todo cuando los síntomas relacionados con la FA estén controlados, ya que el riesgo de tromboembolia si se realiza cardioversión es elevado (véase figura 1).

En pacientes con factores de riesgo de ACV o recurrencia de FA, la anticoagulación con fármacos antivitaminas K debe continuarse durante el resto de la vida en forma independiente del mantenimiento aparente del ritmo sinusal después de la CV. Comparado con la primera opción de manejo de estos pacientes, la realización del ecocardiograma transesofágico antes de la CV tiene las siguientes ventajas: reduce el tiempo total de la anticoagulación oral, lo que disminuye el riesgo de hemorragias, elimina los efectos perjudiciales de la FA prolongada (hemodinámicos, mayor dificultad para la CV y riesgo de sangrado) y permite postergar la CV en los pacientes con trombos intraauriculares (quienes corren mayor riesgo embólico). Sin embargo un ecocardiograma transesofágico normal no descarta en forma absoluta el riesgo de tromboembolismo asociado a la CV. Durante la ecografía puede omitirse la detección de trombos auriculares (falsos negativos) y, por otra parte, durante la CV (e incluso después del procedimiento) puede disminuir transitoriamente el flujo auricular, lo que promueve la formación de coágulos. Debido a esto, luego de un ecocardiograma transesofágico normal, debe anticoagularse al paciente con heparina durante la CV y en forma oral durante las cuatro semanas posteriores.

Figura 1. Manejo de la cardioversión en pacientes con fibrilación auricular de duración incierta o mayor de 48 horas guiado por ecocardiograma transesofágico.



ECOTE: ecocardiograma transesofágico; CV: cardioversión.

Contraindicaciones para la cardioversión

La CV programada está contraindicada en los siguientes casos: a) Pacientes con toxicidad digitálica (por el riesgo de arritmias ventriculares); b) Pacientes con muy baja respuesta ventricular (menos de 85 lat/min) en ausencia de drogas que bajen la frecuencia cardíaca. Estos pacientes deben ser evaluados previamente por el cardiólogo para decidir si requieren un marcapaso transitorio o definitivo ya que se puede producir un paro sinusal postcardioversión; c) Pacientes que seguramente requieran drogas de mantenimiento del ritmo sinusal luego de la CV y en quienes se considere que no van a tolerarlas.

Drogas de mantenimiento del ritmo sinusal

No se suelen indicar en el primer episodio detectado salvo que los síntomas sean severos (isquemia o deterioro hemodinámico) o que la FA sea de larga duración, con frecuentes episodios sintomáticos (más de uno por trimestre) o ante la presencia de predictores de recurrencia (edad avanzada, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, agrandamiento de la aurícula izquierda, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, duración de la FA mayor de tres meses).

Dado que muchos predictores de recurrencia también son factores de riesgo de tromboembolismo, el riesgo de ACV puede no eliminarse con el mantenimiento del ritmo sinusal.

Cuando se compararon los riesgos de los diferentes antiarrítmicos en el mantenimiento del ritmo sinusal se observó que la mayoría (flecainida, sotalol, quinidina, disopiramida) se asocia a una mayor y significativa tasa de mortalidad en comparación con la de la amiodarona (2% frente a 0,4%). Todos estos fármacos tienen mayor tasa de suspensiones por efectos adversos que los controles con placebo y, con excepción de la amiodarona, la dronedarona y la propafenona, tienen mayor riesgo proarrítmico⁶. Por otro lado, estas drogas son capaces de reducir la recurrencias con un número necesario a tratar (NNT) variable entre 3 y 16.

En la elección del antiarrítmico es conveniente priorizar la seguridad por sobre la eficacia. En pacientes con poca o ninguna enfermedad cardiovascular subyacente se puede indicar cualquier fármaco, pero si hay cardiopatía significativa, la amiodarona o la dronedarona pueden ser más seguras. Los pacientes con enfermedad coronaria también pueden recibir sotalol.

En pacientes sin cardiopatía o con enfermedad mínima, los betabloqueantes son drogas de primera elección para prevenir la recurrencia de la FA cuando esta arritmia se relaciona de manera clara con estrés físico o psicológico.

Durante el seguimiento se debe interrogar al paciente acerca de la mejoría de sus síntomas y efectuar controles con ECG para pesquisar eventuales signos de proarritmia o de aumento del riesgo de presentarla (p. ej., prolongación de los intervalos PR, QRS o QT, taquicardia ventricular no sostenida, pausas). A continuación se describen los fármacos empleados con el objetivo de mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA.

Antiarrítmicos de clase I: presentan un efecto proarrítmico al inducir una prolongación del intervalo QT y las torsiones de punta, que hace conveniente iniciar el tratamiento en el hospital.

Los de clase Ia (quinidina, procainamida y disopiramida) prolongan el potencial de acción y el período refractario auricular, lo que permite reducir la reentrada sostenida. Los de clase Ic (flecainida y propafenona) prolongan la refractariedad auricular a frecuencias rápidas y reducen la velocidad de conducción, lo que prolonga el PR y el QRS en el ECG. No debe permitirse que el QRS se extienda a más del 150% de su duración basal

(a veces detectado a frecuencias rápidas durante una prueba ergométrica graduada). Estas drogas son muy efectivas para la cardioversión, aunque no son muy buenas para prevenir las recurrencias.

Antiarrítmicos de clase III (sotalol, dofetilide y amiodarona): retardan la repolarización, pero no debe permitirse un QT_c mayor de 0,52 segundos durante el ritmo sinusal. El sotalol combina un efecto antiarrítmico (por su efecto sobre la repolarización) con uno de control de la respuesta ventricular (por su efecto beta bloqueante), y es especialmente útil en los pacientes con FA e isquemia. Es necesario ajustar la dosis diaria al clearance de creatinina (de 10 a 30 mL/minuto, se recomienda reducirla a la mitad y si es menor a 10mL/minuto, a la cuarta parte).

La amiodarona es una de las drogas más eficaces para mantener el ritmo sinusal a largo plazo luego de la cardioversión en un paciente que ha sufrido una FA (71% de eficacia) y también puede usarse para la CVF. El tiempo que tarda en cumplir su efecto es de 8 a 24 horas, y su eficacia para lograr la cardioversión es del 43 al 68% (en este caso, usada por vía endovenosa). Su mecanismo de acción consiste en la estabilización de la membrana celular y la prolongación del potencial de acción y del periodo refractario, lo que enlentece la conducción del nodo A-V y disminuye la respuesta ventricular. Se metaboliza en el hígado y tiene una vida media larga (3 a 21 horas). La dosis de ataque o de impregnación es de 600 a 800 mg por día, por vía oral (no es necesario dividirla en varias tomas) durante una semana, o de 400 mg por cuatro a seis semanas. Luego se continúa con una dosis de mantenimiento de 200 mg/día, en una toma diaria; se recomienda su ingesta durante o después de las comidas.

La amiodarona se ha convertido en una de las drogas más recomendadas debido a que no favorece el desarrollo de arritmias ventriculares y a que se asocia a una disminución de la morbimortalidad en los pacientes con FA asociada a alguna cardiopatía (disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de la aurícula izquierda, hipoquinesia por infarto agudo de miocardio, entre otras). El 18% de los pacientes suspende el tratamiento por sus efectos adversos, en comparación con el 11% de los tratados con sotalol o propafenona.

El efecto adverso más común de la amiodarona es el hipotiroidismo (7%); otros menos frecuentes incluyen la fotosensibilidad (que puede aparecer hasta tres meses después de haber suspendido el tratamiento), la decoloración grisácea-azulada de la piel, el rash cutáneo, el hipertiroidismo (1,4%), la toxicidad hepática (1%), la neuropatía periférica (0,5%), la bradicardia, los temblores y la ataxia. Los depósitos corneales son casi universales, aunque con poca frecuencia alteran la visión. Todos estos inconvenientes están relacionados con la dosis del fármaco, y el riesgo de presentarlos cuando las dosis empleadas son menores o iguales a 200 mg diarios es realmente bajo.

Cuadro 1. Eficacia de las diferentes estrategias de cardioversión y mantenimiento del ritmo sinusal.

	Clase y droga	Dosis	CV rápida	Tiempo para CV	Vida media	Eficacia en MRS
CV farmacológica	IA Procainamida	10 a 15mg/Kg IV (25mg/min)	20%	1 Hora	3 a 4h	50%
	Quinidina	400 a 600 m VO c/8 horas (20 mg/Kg/día)	38 a 86%	3 a 6h	6 a 7h	47 a 60%
	IC Propafenona	600mg/dosis VO 2mg/Kg IV (en10-20 min) Mantenimiento: 300mg c/8 a 12h	76%	3 a 8h	2 a 10h	41-91%
	Flecainida	300mg VO – 2mg/Kg IV (en10 min) Mantenimiento: 50 a 100mg c/12h	68 a 91%	3 a 8h	16 a 20h	67 a 92%
	III Amiodarona	5mg/Kg/dosis IV Mantenimiento: 10 a 15mg/Kg/día IV o 200 a 400mg VO	43 a 68%	8 a 24h	Aguda: 3 a 21h	71%
	Sotalol	80 a 160mg VO c/12h	20 a 52%	3 a 6h		50 a 60%
CV eléctrica		200 a 360 joules	67 a 94%	Inmediato		25%

IV: Intravenoso, VO: Vía Oral. MRS: Mantenimiento del RS

A pesar de ser poco frecuente (1,6%), el efecto adverso más temido de la amiodarona es la fibrosis pulmonar; su incidencia aumenta cuando hay una enfermedad pulmonar preexistente o cuando se utilizan dosis mayores a 400 mg/día. Puede comenzar en las primeras semanas en forma aguda como parte de una reacción de hipersensibilidad, aunque es más común que se instale de manera insidiosa, luego de los dos meses de iniciado el tratamiento. Los síntomas relacionados con esta entidad suelen comenzar como una tos seca persistente y disnea, que puede acompañarse de un dolor torácico de tipo pleurítico y de anorexia. La disnea muchas veces es interpretada de manera errónea como un síntoma de la enfermedad subyacente a la FA (p.ej., de insuficiencia cardíaca). La radiografía de tórax puede mostrar hiperinsuflación o un infiltrado reticular “en vidrio esmerilado”. Se recomienda realizar una radiografía cada tres meses durante el primer año de tratamiento, y luego cada seis meses para controlar el advenimiento de esta complicación.

La amiodarona está contraindicada en los pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, bradicardia severa (menor a 45 lat/min) y en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. No se recomienda su uso en los pacientes con enfermedades tiroideas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o alteraciones de la función hepática (contraindicaciones relativas). Las interacciones farmacológicas que más hay que tener en cuenta ocurren con la digoxina, los anticoagulantes orales, los betabloqueantes y los bloqueantes cálcicos, ya que la amiodarona potencia el efecto de todas ellas.

Otras drogas: La dronedarona es un antiarrítmico relacionado a la amiodarona, desarrollado para reducir el riesgo de efectos secundarios. Esta droga se asocia a una reducción significativa de la recurrencia de FA al año cuando se la compara con placebo. Los datos disponibles acerca de su toxicidad, exceptuando los renales, son promisorios. Sin embargo, el tiempo de seguimiento insuficiente y la ausencia de comparaciones directas impiden afirmar que sea más segura que la amiodarona⁷. No debería administrarse en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en clase IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus iniciales en inglés) o que hayan estado descompensados en el último mes⁸.

La flecaínida se utiliza con mayor frecuencia para la CVF, principalmente en las FA paroxísticas o asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). No es útil para limitar la respuesta ventricular, su eficacia disminuye con el tiempo y su uso prolongado aumenta la mortalidad en los pacientes con isquemia o de disfunción sistólica del VI. Su uso crónico se reserva para los pacientes con FA de causa no cardíaca. La dosis de ataque es de 2mg/kg, por vía endovenosa en 10 minutos y el tiempo que suele tardar en lograrse la cardioversión es de tres a ocho horas.

El cuadro 1 resume las distintas estrategias de cardioversión y mantenimiento del ritmo sinusal.

Control de la respuesta ventricular

Una frecuencia ventricular inadecuada sumada a la irregularidad del ritmo que se produce en la FA, puede dar origen a síntomas y trastornos hemodinámicos graves. La alta respuesta ventricular que se presenta en algunos pacientes con FA es una de las causas principales de la sintomatología. Además, compromete el estado hemodinámico y el abastecimiento de oxígeno al corazón y, cuando es sostenida, puede producir miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo a largo plazo. En pacientes estables, se puede disminuir la frecuencia cardíaca con la administración oral de betabloqueantes o antagonistas no hidropiridínicos de los canales del calcio. En pacientes graves, puede ser muy útil la administración de verapamilo intravenoso o metoprolol para reducir la velocidad de conducción del nodo auriculoventricular. En pacientes seleccionados (p.ej., con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo severa), podría utilizarse amiodarona. En la FA de baja respuesta ventricular podría usarse atropina (0,5 a 2 mg por vía intravenosa), pero muchos pacientes con bradiarritmia sintomática pueden necesitar una cardioversión urgente o la implantación de un marcapasos. Luego de este tratamiento de control rápido de la respuesta ventricular, por lo general debe establecerse una estrategia de control de la frecuencia cardíaca a largo plazo.

Los objetivos clásicos del tratamiento consisten en lograr una frecuencia cardíaca: a) menor de 85 lat/min en reposo; b) menor de 110 lat/min luego de un ejercicio suave (como una caminata de seis minutos o sentarse y levantarse diez veces de una silla); c) menor del 80% de la frecuencia cardíaca máxima prevista en la prueba ergométrica (cuya estimación empírica es igual a 220 menos la edad del paciente); y d) menor de 90 lat/min de promedio horario en el ECG Holter.

Estudios recientes⁹ no han identificado un claro beneficio en el control estricto de la frecuencia frente a un control más laxo (menor de 110 lat/min en reposo), el cual incluso se asocia con menos visitas al hospital. En pacientes sin síntomas graves debidos a respuesta ventricular elevada, es razonable comenzar con un control laxo de la frecuencia. Si los pacientes permanecen sintomáticos, y en especial cuando la queja se refiere a una frecuencia excesiva o a sus irregularidades, se debe buscar un control más estricto y monitorearlo con ECG Holter (para evaluar la presencia de pausas y de bradicardia) y una prueba ergométrica si los síntomas ocurren con preferencia durante el ejercicio.

La elección farmacológica para el control de la frecuencia depende de la edad, la presencia de cardiopatía subyacente y el objetivo del tratamiento. En pacientes con EPOC se pueden utilizar bloqueantes cálcicos, digitálicos y eventualmente dosis bajas de betabloqueantes beta-1 cardioselectivos (atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol); en quienes presenten disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se aconsejan los betabloqueantes y digitálicos. Los betabloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio resultan especialmente útiles en la FA paroxística y en los estados hiperadrenérgicos. A diferencia de la digoxina, controlan bien la frecuencia durante el ejercicio pero son más costosos.

En aquellos pacientes que permanezcan sintomáticos a pesar de un control estricto de la frecuencia, se puede considerar un tratamiento de control del ritmo.

A continuación se describen los fármacos empleados para el control de la frecuencia en la FA, y en el cuadro 2 se resumen sus características principales.

Betabloqueantes (propranolol, atenolol, metoprolol): son eficaces para controlar la respuesta ventricular durante el reposo y el ejercicio. Son útiles en particular cuando la FA es desencadenada por estrés, hipertiroidismo o isquemia. Están indicados en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y se les puede asociar la digoxina en caso de no lograr el control esperado de la respuesta ventricular.

La dosis de atenolol es de 25 a 100 mg/día, en una toma diaria, por vía oral. Se puede realizar una dosis de carga de 5 mg cada cinco minutos y repetirla cada 10 minutos hasta obtener la respuesta ventricular deseada. La dosis habitual del metoprolol es de 200mg/día en una toma diaria por vía oral.

Bloqueantes cálcicos (verapamilo y diltiazem): con igual eficacia que los betabloqueantes, pero de mayor costo y con efecto inotrópico negativo, por lo que no deben utilizarse si hay disfunción sistólica del VI. Además están contraindicados en el WPW. Entre sus interacciones se destaca la reducción de la eliminación renal de la digoxina, por lo que se aconseja su monitoreo si se los usa en forma concomitante con esta droga.

Digoxina: es la droga de elección para controlar la respuesta ventricular en los pacientes con FA y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en quienes los betabloqueantes no fueron suficientes o no pueden utilizarse por la presencia de contraindicaciones, intolerancia o una clase funcional del paciente de tipo IV de la NYHA. No se recomienda su uso en los pacientes con FA sin insuficiencia cardíaca y está contraindicada en los pacientes con WPW ya que, al acortar el periodo refractario de la aurícula izquierda, puede agravar la arritmia y empeorar el estado hemodinámico.

Se debe tomar un comprimido por día y no es necesario suspenderla durante el fin de semana. En los ancianos y en los pacientes con mala función renal o con bajo peso, la dosis de mantenimiento debe reducirse a la mitad o a un cuarto.

La posología inicial depende de la frecuencia cardíaca basal. Cuando ésta es menor a 120 lat/min se puede comenzar con 0,25 mg diarios, y se requiere en forma aproximada cinco días para alcanzar los niveles terapéuticos. Si la frecuencia cardíaca es de 120 a 150 lat/min, se debe realizar una digitalización más rápida, con una dosis de carga por vía oral de 1 a 1,5 mg en el primer día (en cuatro a cinco tomas) para continuar luego con la dosis de mantenimiento (0,25 mg/día), con control de la respuesta para realizar eventuales ajustes.

Si no se logra un adecuado control de la respuesta ventricular es necesario descartar la posibilidad de falla en la adherencia del paciente a la medicación, presencia de vías anómalas (síndromes de preexcitación), hipertiroidismo, ciertas alteraciones metabólicas (p. ej., hipokalemia), hipoxia, fiebre o patología respiratoria severa (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, corazón pulmonar, cáncer, entre otros.). Cuando la digoxina no es suficiente para controlar la frecuencia cardíaca y el paciente tiene un estado hiperadrenérgico puede remplazarse o bien asociarse con una dosis baja de betabloqueantes.

Los síntomas de intoxicación digitalica incluyen anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, trastornos visuales (por ejemplo, halos amarillentos en torno a las luces) y bloqueo auriculoventricular. Puede presentarse cualquier tipo de ritmo o trastorno de la conducción. Son características las bigeminias ventriculares, la taquicardia paroxística supraventricular con bloqueo y la taquicardia paroxística de la unión. A pesar de que en la actualidad la incidencia de intoxicación digitalica es baja (debido a la disminución de su uso por la restricción cada vez mayor de sus indicaciones), cuando ésta ocurre se incrementa la mortalidad, por lo que se aconseja estar alerta y considerar en forma seria la internación cuando aparezca alguno de los

síntomas o signos mencionados en un paciente que recibe digoxina.

El seguimiento de los pacientes que toman digoxina se realiza mediante el monitoreo de la frecuencia cardíaca. Sólo es necesario dosar su concentración sérica ante la sospecha de una intoxicación digitálica.

Clonidina: es un antihipertensivo de acción central que reduce 15 a 20% la frecuencia en pacientes hemodinámicamente estables; se lo utiliza en estados hiperadrenérgicos y/o en presencia de síntomas menopáusicos (ya que contribuye a aliviarlos).

Cuadro 2. Características de las principales drogas disponibles para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con fibrilación auricular.

Dosis	Dosis de carga	Comienzo de acción	Dosis de mantenimiento	Efectos adversos
Digoxina	0,25 mg IV o VO c/2 h hasta 1,5 mg	5 a 30 min (IV) 30 min a 2h (VO)	0,125 a 0,25 mg/día	Toxicidad digitálica, bradicardia, bloqueo auriculoventricular
Diltiazem	0,25 mg/Kg IV en 2 min	2 a 7min	10 a 15 mg/hora (IV) 120 a 360 mg/día (VO)	Hipotensión, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva
Verapamilo	0,075 a 0,15 mg/Kg IV en 2 min	3 a 5min	240 a 360 mg/día (1 a 3 tomas VO)	
Metoprolol	2,5 a 5 mg/Kg IV en 2 min (hasta 3 bolos)	5min	50 a 100 mg/día (2 tomas VO)	Hipotensión, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca, empeoramiento del asma
Bisoprolol	NA	1 a 2 horas	2,5 a 10 mg/día (VO)	
Carvedilol	NA	1 a 2 horas	3,125 a 25 mg/día (2 tomas VO)	
Propranolol	0,25 mg/Kg IV (hasta 3 bolos) en 2 min	5min	40 a 320 mg/día (2 a 3 tomas VO)	Hipotensión, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca
Atenolol	5 mg en 5 min. Repetir a los 10 min.	5min	25 a 100 mg/día (1 toma VO)	

IV: vía intravenosa; VO: vía oral; NA: no aplicable a este fármaco.

Ablación eléctrica

En los pacientes muy sintomáticos por la alta frecuencia ventricular, refractarios a las drogas para controlarla y en los que no sea viable el control de ritmo ni la ablación con catéter de la FA, se ha obtenido una tasa de éxito mayor al 90% con la ablación eléctrica por radiofrecuencia del nodo auriculoventricular y del haz de His, seguido de la inserción de un marcapasos definitivo. Este tratamiento mejora los síntomas, la calidad de vida y reduce la utilización de recursos de salud. También se debe considerar la ablación del nodo auriculoventricular en pacientes con FA permanente e indicación para tratamiento de resincronización o si la FA impidiera el éxito de este tratamiento.

Tratamiento antitrombótico

Dos recientes revisiones sistemáticas evaluaron la evidencia disponible acerca de los factores de riesgo de ACV en la FA^{10,11} y concluyeron que los más importantes están constituidos por

los antecedentes de haber sufrido un ACV, un accidente isquémico transitorio (AIT) o una tromboembolia, la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la cardiopatía estructural. El riesgo tromboembólico puede disminuirse mediante el tratamiento antitrombótico, que puede consistir en la antiagregación o la anticoagulación. A medida que los pacientes con FA envejecen, la eficacia relativa de la antiagregación para prevenir ACV isquémicos se reduce, mientras que la de la anticoagulación permanece sin cambios. Asimismo los factores de riesgo se modifican con el tiempo por lo que es necesario reevaluarlos en forma periódica.

Determinación del riesgo/beneficio del tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no valvular

La warfarina (en dosis ajustada por RIN) reduce sustancialmente los ACV, incluidos los de tipo hemorrágico. La aspirina no reduce significativamente los ACV invalidantes ni la mortalidad, mientras que la anticoagulación oral los reduce en un 26% (NNT anual de 63). Véase cuadro 3.

Cuadro 3. Comparación de los resultados del tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no valvular

Terapia	Medida	ACV totales* (IC 95%)	ACV Invalidante	ACV No invalidante	Prevención primaria	Prevención secundaria
Warfarina frente a placebo	RRR	62% (48 a 72)	59%	61%	59%	68%
	NNT	32			37	12
Aspirina frente a placebo	RRR	22% (2 a 38)	17% (NS)	62%	29%	19%
	NNT	59			67	40
Warfarina frente a aspirina	RRR	36% (14 a 52)			17%	41%
	NNT	125			167	14

ACV totales* (Isquémicos + Hemorrágicos). RRR: Reducción de Riesgo Relativo; NNT: Número de pacientes que es Necesario para Tratar para prevenir un ACV.

Estratificación del riesgo tromboembólico en los pacientes con fibrilación auricular

Entre los principales factores de riesgo consistentes para desarrollar un ACV tromboembólico se encuentran:

a) Antecedentes de ACV o AIT (isquémico o tromboembólico) o cualquier embolismo sistémico; b) Edad. Los pacientes mayores de 60 años tienen mayor riesgo, el que aumenta en forma marcada luego de los 75 años, ya que pasa de 1,5 % entre los 50 y los 59 años a 23,5% entre los 80 y los 89 años; c) Disfunción sistólica del VI moderada a grave, determinada por ecocardiograma transtorácico (es el único factor ecocardiográfico de riesgo de ACV independiente en un análisis multivariable); d) Agrandamiento de la aurícula izquierda; e) Reciente comienzo de una insuficiencia cardíaca; f) Antecedente de hipertensión arterial: el riesgo aumenta en forma marcada con la elevación de la TA sistólica (TAS), pasando del 3,6% anual si la TAS es menor a 160 mmHg al 12,4% si la TAS es mayor a 160 mmHg. g) Válvulas protésicas (mecánicas o biológicas) y valvulopatías, h) Enfermedad coronaria (en especial el antecedente de infarto agudo de miocardio); e i) Diabetes. La presencia de placas aórticas complejas en la aorta descendente identificadas por ecocardiograma transesofágico también es un factor de riesgo independiente de ACV y tromboembolia. El hipertiroidismo se considera un factor de riesgo intermedio (se recomienda la anticoagulación oral).

Asimismo, el sexo femenino tiene un riesgo relativo ajustado de tromboembolia de 1,6 (intervalo de confianza del 95%, 1,3 a 1,9) y la presencia de proteinuria, un riesgo relativo de 1,54 (1,29 a 1,85). La tendencia a extender la anticoagulación a pacientes con factores de riesgo parece consolidarse de manera consistente con la evidencia acumulada.

Como puede observarse, con la excepción de algunas causas no cardíacas de FA, como la neumonía o el abuso vacacional de alcohol, y algunas cardíacas poco frecuentes como la enfermedad del seno o el WPW, podríamos decir que, salvo los pacientes con FA solitaria, casi todos los demás están expuestos a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

Para ayudar a decidir qué conducta tomar en relación a la indicación y al tipo de terapia antitrombótica se confeccionaron los cuadros 6 y 7, que sugieren determinar el tratamiento en base al riesgo anual de ACV del paciente. Las variables son la edad y la presencia o ausencia de los factores de riesgo de ACV. Se excluye en estos cuadros la consideración de los pacientes que presentan un FA de alto riesgo de tromboembolismo (mayor al 6%) y que, independientemente de la edad, tienen indicación de anticoagulación oral (con un rango terapéutico de RIN entre 2,5 a 3,5) e incluyen aquellos con valvulopatía reumática, prótesis valvular, antecedentes de tromboembolismo (cerebral o embolizaciones sistémicas) y trombo persistente en el ecocardiograma transesofágico.

Cuadro 4. Riesgo/beneficio del tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular según el riesgo basal

Eventos		Beneficios netos			Riesgos	
		ACV totales (Prevención primaria)			ACV totales (Prevención secundaria)	Hemorragia extracraneal mayor
		Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto		
Riesgo basal (incidencia anual de ACV sin tratamiento).		1%	3,5%	6%	12%	0,6%
Eventos ahorrados (↓) u ocasionados (↑) cada 1000 pacientes	Warfarina frente a No tratamiento	↓ 6	↓ 21	↓ 36	↓ 72	↑ 3
	Aspirina frente a No tratamiento	↓ 2	↓ 7	↓ 12	↓ 24	↑ 1
	Warfarina frente a aspirina	↓ 4	↓ 14	↓ 24	↓ 48	↑ 2

El umbral de riesgo de ACV que justifica la anticoagulación oral es controvertido. Si el riesgo es menor o igual al 2%, la anticoagulación no aporta más beneficio que la aspirina; si es mayor o igual al 6%, la indicación de anticoagulación es clara; y cuando está entre el 2 y el 6%, las opiniones están divididas.

Es indispensable evaluar con el correr del tiempo la posible aparición de nuevos factores de riesgo de ACV que determinen la necesidad de modificar el tratamiento seleccionado al inicio del cuadro. El esquema más simple de evaluación de riesgo es la clasificación CHADS₂. Este índice se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia de ACV o AIT y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad

mayor de 75 años, historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca reciente¹². Esta escala predice una tasa ajustada de ACV del 1,9% anual con un puntaje de 0 (bajo riesgo), del 2,8 al 4% anual con un puntaje de 1 a 2 (moderado riesgo), y alcanza el 5,9 al 18,2% anual con un puntaje de 3 a 6 (alto riesgo). La guía de práctica clínica europea le resta protagonismo al uso de categorías de riesgo bajo, moderado y elevado al tener en cuenta su pobre valor predictivo, y refuerza el concepto del riesgo como una escala continua al proponer la herramienta CHA₂DS₂-VASc, la que considera factores de riesgo adicionales de ACV que podrían influir en la decisión de anticoagular o no hacerlo (véase cuadro 6)¹³.

Cuadro 5. Estratificación del riesgo para la prevención primaria de tromboembolismo de toda fibrilación auricular no valvular.

Sin factores de riesgo de ACV*	Menores de 60 años	60 a 65 años	65 a 75 años	Mayores de 75 años
Riesgo anual de ACV	Como población general	1%	3,6 a 4,3 %	3,5 a 7,9%
Conducta	NINGUNA	AAS 325mg/día	RIN 2,5 (2 a 3) o AAS 325mg/día**	RIN 2,5 (2 a 3) o RIN 2 (1,6 a 2,5)***
Con factores de riesgo de ACV*	Menores de 65 años		65 a 75 años	Mayores de 75 años
Riesgo anual de ACV	4,9 %		5,7 %	8,1%
Conducta	RIN 2,5 (2 a 3)		RIN 2,5 (2 a 3)	RIN 2,5 (2 a 3)***

* Factores de riesgo para ACV: 1) Hipertensión arterial, 2) Insuficiencia cardíaca (o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo), 3) Diabetes mellitus, 4) Enfermedad coronaria, 5) Hipertiroidismo. Riesgo anual de ACV. AAS: ácido acetil salicílico. RIN: razón internacional normalizada (será explicado más abajo y está relacionado con la anticoagulación oral, entre paréntesis figura el rango de la RIN aceptable). ** Según riesgos y preferencias. *** Con monitoreo estrecho.

En pacientes con una clasificación CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 2, en la actualidad se recomienda un tratamiento crónico con anticoagulantes orales con dosis ajustadas, para alcanzar un RIN entre 2 y 3, a menos que este tratamiento esté contraindicado.

En pacientes con una clasificación CHA₂DS₂-VASc de 1 se recomienda, en general, la anticoagulación oral; sin embargo, en algunos pacientes (p. ej., mujeres menores de 65 años sin otros factores de riesgo, es decir, con una clasificación CHA₂DS₂-VASc de 1), se puede considerar la antiagregación con aspirina en dosis de 75 a 325mg/día en lugar de la anticoagulación. En pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 0 se recomienda no iniciar tratamiento antitrombótico o, de manera eventual, instaurar la antiagregación con aspirina en las dosis mencionadas.

Esta estratificación de riesgo debería aplicarse por igual para pacientes con FA paroxísticas, persistente o permanente ya que no hay evidencia sólida de que la cardioversión y el mantenimiento del ritmo sinusal reduzcan el riesgo de tromboembolismo. Sólo podría considerarse la suspensión de la anticoagulación en pacientes que no sean de alto riesgo, que mantengan por meses el ritmo sinusal y que reconozcan claramente el comienzo de sus episodios (de manera que sea posible su terminación antes de las 48 horas, momento en que comienzan a formarse los trombos auriculares).

Es importante conocer cuál es la preferencia de los pacientes. Algunos estudios documentaron que los pacientes suelen otorgarle mayor valor a la posibilidad de evitar un ACV y menor valor al riesgo de sangrado que los médicos tratantes.

En un metaanálisis reciente, la reducción de riesgo relativo a través de la anticoagulación fue estimada en un 64%, mientras que la reducción absoluta anual del riesgo de cualquier ACV, en un 2,7%¹⁴. Esta reducción fue similar para la prevención primaria y la secundaria, así como para los ACV discapacitantes y no discapacitantes. Es importante señalar que muchos de los ACV que tuvieron lugar en pacientes anticoagulados ocurrieron cuando éstos no estaban tomando el tratamiento o cuando estaban anticoagulados en rango subterapéutico. Se observó además una reducción significativa en la mortalidad global (26%).

Según los resultados de estos estudios clínicos, la anticoagulación se debe considerar en los pacientes con FA con al menos un factor de riesgo de ACV siempre que no haya contraindicaciones.

Por otro lado, en nueve ensayos clínicos que hicieron comparaciones directas, la anticoagulación fue significativamente superior que la aspirina con una reducción del riesgo relativo de ACV del 39%.

Por lo tanto, en pacientes con FA que sufren un ACV isquémico a pesar de la dosis ajustada de antagonistas de la vitamina K (con RIN entre 2 y 3), se puede considerar aumentar la intensidad de la anticoagulación hasta un intervalo de RIN de 3 a 3,5 (por encima de 3,5 aumenta el riesgo de hemorragias mayores), en lugar de añadir un fármaco antiplaquetario.

En los últimos años se han desarrollado algunos fármacos anticoagulantes que no requieren laboratorio de seguimiento, aunque en la actualidad están indicados en casos muy seleccionados y no son analizados en este artículo.

Cuadro 6. Puntuación CHADS₂-VASc, tasa de accidente cerebrovascular y tratamiento antitrombótico específico en la fibrilación auricular no valvular

Factor de Riesgo		Puntuación
Mayor	ACV/AIT/tromboembolia	2
	Edad mayor o igual de 75 años	2
No mayor, pero clínicamente relevante	Insuficiencia cardíaca /DSVI (FEVI ≤ 40%)	1
	Hipertensión	1
	Diabetes mellitus	1
	Enfermedad vascular*	1
	Edad 65 a 74 años	1
	Sexo femenino	1
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	#Tasa ajustada Anual de ACV	Tratamiento antitrombótico recomendado Ninguno o eventualmente AAS 75 a 325mg/día ACO o eventualmente AAS 75 a 325mg/día
0	0 %	ACO con RIN 2 a 3 (objetivo: 2,5) [†]
1	1,3 %	
2	2,2 %	
3	3,2 %	
4	4 %	
5	6,7 %	
6	9,8 %	
7	9,6 %	
8	6,7 %	
9	15,2 %	

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; DSVI: disfunción sistólica ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AAS: Aspirina; ACO: Anticoagulación Oral
^{*}Infarto de miocardio previo, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.
[†]De manera alternativa, podrían considerarse fármacos anticoagulantes nuevos aprobados para el uso en fibrilación auricular en casos seleccionados
[#]Basado en Lip et al. Stroke. 2010;41(12):2731-2738.

Evaluación del riesgo de sangrado

Debe formar parte de la evaluación del paciente antes de comenzar la anticoagulación. Si bien las tasas de hemorragia intracerebral son bajas y en la actualidad varían entre un 0,1 y un 0,6% en diferentes estudios, el riesgo de padecerlas se incrementa de manera significativa con valores de RIN mayores de 3,5 a 4. En cambio, no se observa aumento de hemorragia intracerebral con valores de RIN entre 2 y 3 respecto de valores menores de este indicador. Se han desarrollado varias clasificaciones del riesgo de hemorragia para intentar establecer el riesgo individual de los pacientes anticoagulados. La más reciente, denominada HAS-BLED¹⁵, sugiere que con una puntuación mayor o igual a 3 existe un riesgo elevado y que se debe controlar con regularidad al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico, ya sea con antagonistas de la vitamina K o con aspirina (véase cuadro 7). Los pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación crónica podrían ser candidatos a un procedimiento denominado oclusión percutánea de la orejuela izquierda (mediante el dispositivo WATCHMAN)¹⁶, cuya eficacia es similar a la de tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cuadro 7. Puntaje de riesgo de sangrado HAS-BLED

Letra	Característica clínica	Puntos (máximo 9)
H	Hipertensión arterial	1
A	Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	RIN lábil	1
E	Edad avanzada (mayor de 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2

Hipertensión arterial: tensión arterial sistólica mayor de 160 mmHg. Función renal alterada: presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina ≥ 2,3 mg%. Función hepática alterada: enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina mayor de 2 veces el límite superior normal, en asociación con GOT/GPT mayor de 3 veces el límite superior normal). Sangrado: se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado, p. ej., diátesis hemorrágica, anemia. RIN lábil: RIN inestable/elevado o poco tiempo en intervalo terapéutico (p. ej., menor al 60%). Fármacos o alcohol: uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol. Adaptado de Pisters y col. Chest. 2010;138(5):1093-1100



Antiagregación

Esta estrategia de tratamiento antitrombótico, que consiste en el uso de aspirina por sus efectos antiplaquetarios, puede ser una alternativa razonable para prevenir ACV en pacientes con FA de bajo riesgo de tromboembolismo o con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. También puede ser una opción en los casos en los que el paciente la rechace o existan contraindicaciones para su uso.

Un meta-análisis reciente documentó que la reducción del riesgo relativo de ACV con aspirina alcanza el 19% cuando se la compara con placebo, en tanto que la reducción absoluta anual del riesgo de sufrir este tipo de eventos se aproxima al 0,8% en prevención primaria y al 2,5% en prevención secundaria¹⁷. La aspirina también se asoció a una reducción del 13% de los ACV discapacitantes y del 29% de los no discapacitantes.

Si bien la anticoagulación tiene una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que la antiagregación (especialmente en los ancianos) y además requiere de un monitoreo cercano, su efectividad es 50% mayor que la de la aspirina para prevenir eventos tromboembólicos.

Desde el punto de vista farmacológico, con 75 mg de aspirina se alcanza una inhibición plaquetaria casi completa, y se ha demostrado que las dosis bajas de este fármaco (menores de 100 mg) son más seguras que las dosis altas.

Es necesario tener en cuenta que las tasas de hemorragia con dosis altas de aspirina son significativas; por lo tanto, si se usa aspirina, es razonable utilizar dosis en el extremo inferior del intervalo permitido (75 a 100 mg diarios).

En la actualidad no hay evidencia de que el agregado de aspirina aporte mayores beneficios a los pacientes que ya están recibiendo anticoagulación oral, aunque sí puede acentuar las hemorragias intracraneales (particularmente en ancianos).

En los pacientes con un riesgo muy alto de desarrollar tromboembolismo y en aquellos que sufren un evento trombótico incluso mientras están anticoagulados con un rango adecuado, la conducta más apropiada sería aumentar la intensidad de anticoagulación (intervalo de RIN entre 3 y 3,5) en lugar de asociar antiagregantes.

Tratamiento antitrombótico en situaciones especiales

El riesgo de ACV asociado al aleteo auricular o a la FA paroxística depende de la presencia de factores de riesgo de ACV (véase cuadro 7), y la tromboprolifaxis en estos pacientes sigue las mismas guías que en el resto de los pacientes con FA.

Muchos pacientes anticoagulados por esta arritmia tienen enfermedad coronaria o carotídea estable y/o enfermedad arterial periférica; estos pacientes suelen recibir además un fármaco antiplaquetario (de manera usual, aspirina). La adición de aspirina a los antagonistas de la vitamina K no reduce el riesgo de ACV o eventos vasculares (incluido el infarto de miocardio), aunque sí aumenta en forma significativa los episodios hemorrágicos.

En los casos de síndrome coronario agudo y/o intervención coronaria percutánea se recomienda el uso de tratamiento combinado aspirina y clopidogrel, durante 4 semanas luego de la colocación de un stent convencional y 6 a 12 meses luego de un stent farmacológico.

La terapia de tratamiento con antagonistas de la vitamina K

se asocia a un aumento de la mortalidad y de los eventos adversos cardíacos mayores, sin diferencias significativas en las tasas de sangrado entre los pacientes que reciben tratamiento con estos fármacos y los que no los reciben.

Por otro lado, la prevalencia de hemorragias mayores con el tratamiento triple (antagonistas de la vitamina K, aspirina y clopidogrel) es del 2,6 al 4,6% a los 30 días de seguimiento, y aumenta hasta el 7,4 al 10,3% a los 12 meses.

Por lo tanto, se concluye que el tratamiento triple tiene un balance riesgo/beneficio aceptable siempre que se aplique por un período corto de tiempo (4 semanas) y que el riesgo de sangrado del paciente sea bajo. Se sugiere evitar el uso de stents farmacológicos y utilizar el tratamiento triple a corto plazo, seguido por el tratamiento con un antagonista de la vitamina K en asociación con un fármaco antiplaquetario único (clopidogrel o aspirina) (véase cuadro 8).

En pacientes con enfermedad vascular estable (considerados aquellos que no han presentado episodios isquémicos agudos ni han sido sometidos a una intervención coronaria percutánea o stent durante el año anterior), debe usarse monoterapia con antagonistas de la vitamina K y no se debe prescribir un tratamiento antiplaquetario concomitante.

La evidencia disponible respalda el uso de antagonistas de la vitamina K para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria, ya que son al menos tan eficaces como la aspirina.

Los eventos vasculares cerebrales agudos son una forma común de presentación inicial en los pacientes con FA, si se tiene en cuenta que esta arritmia a menudo se desarrolla de forma asintomática; además en las primeras 2 semanas de evolución de un ACV cardioembólico los pacientes tienen mayor riesgo de eventos recurrentes por tromboembolismo. Sin embargo, la anticoagulación durante la fase aguda puede producir hemorragia o transformación hemorrágica del infarto.

En los pacientes con FA que se presentan con un ACV agudo o un AIT se debe manejar en forma adecuada la hipertensión no controlada antes de iniciar el tratamiento antitrombótico, y se debe obtener una imagen cerebral (tomografía computarizada o resonancia magnética), para excluir la presencia de hemorragia.

En ausencia de esta complicación en los casos de ACV, se puede iniciar la anticoagulación luego de 2 semanas, de lo contrario no se debe administrar tratamiento anticoagulante. En pacientes con FA y AIT con imágenes que no evidencien infarto o hemorragia, el tratamiento anticoagulante debe iniciarse lo antes posible.

Manejo del paciente con fibrilación auricular

Se basa en tres pilares: valoración del estado hemodinámico del paciente, búsqueda (y eventual tratamiento) de la causa que predispuso a su aparición y control de la arritmia.

La valoración del estado hemodinámico siempre debe ser el primer paso en la evaluación de todo paciente con FA. Si éste está descompensado, no tolera la FA debido a la insuficiencia cardíaca, la isquemia o la hipotensión que provoca la arritmia, o si observa una respuesta ventricular muy elevada (más de 150 a 170 lat/min) el paciente debe ser internado en forma inmediata para una cardioversión urgente.

Cuadro 8. Estrategias de tratamiento antitrombótico luego de la implantación de un stent en pacientes con fibrilación auricular y riesgo tromboembólico moderado o elevado (en los que se requiere anticoagulación).

Riesgo hemorrágico	Contexto clínico	Stent implantado	Régimen de anticoagulación
Bajo o intermedio (puntuación HAS-BLED 0 a 2)	Electivo	Convencional	<u>4 semanas:</u> terapia triple de AVK (RIN 2 a 2,5) + aspirina ≤ 100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día <u>Hasta 12 meses:</u> combinación de AVK (RIN 2 a 2,5) + clopidogrel 75 mg/día (o aspirina 100 mg/día) <u>De por vida:</u> sólo AVK (RIN 2 a 3)
	Electivo	Farmacoactivo	<u>3 (grupo -olimus^a) a 6 (paclitaxel) meses:</u> terapia triple de AVK (RIN 2 a 2,5) + aspirina ≤ 100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día <u>Hasta 12 meses:</u> combinación de AVK (RIN 2 a 2,5) + clopidogrel 75 mg/día (o aspirina 100 mg/día) <u>De por vida:</u> sólo AVK (RIN 2 a 3)
	SCA	Convencional/farmacoactivo	<u>6 meses:</u> terapia triple de AVK (RIN 2.0 a 2.5) + aspirina ≤ 100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día <u>Hasta 12 meses:</u> combinación de AVK (RIN 2 a 2,5) + clopidogrel 75 mg/día ^b (o aspirina 100 mg/día) <u>De por vida:</u> sólo AVK (RIN 2 a 3)
Elevado (puntuación HAS-BLED ≥ 3)	Electivo	Convencional ^c	<u>2 a 4 semanas:</u> terapia triple de AVK (RIN 2 a 2,5) + aspirina ≤ 100mg/día + clopidogrel 75 mg/día <u>De por vida:</u> sólo AVK (RIN 2 a 3)
	SCA	Convencional ^c	<u>4 semanas:</u> terapia triple de AVK (RIN 2 a 2,5) + aspirina ≤ 100 mg/día+ clopidogrel 75 mg/día <u>Hasta 12 meses:</u> combinación de AVK (RIN 2 a 2,5) + clopidogrel 75 mg/díab (o aspirina 100 mg/día) <u>De por vida:</u> sólo AVK (RIN 2 a 3)

AVK: antagonista de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; RIN: razón internacional normalizada; SCA: síndrome coronario agudo.

a Sirolimus, everolimus y tacrolimus.

b Se puede considerar, como alternativa, la combinación de AVK (RIN 2 a 3) + aspirina ≤ 100 mg/día (con inhibidor de la bomba de protones cuando esté indicado).

c Los stents farmacoactivos deben evitarse siempre que sea posible, pero si se usan, es necesario considerar una terapia antitrombótica triple más prolongada (3 a 6 meses). Se debe considerar utilizar protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones cuando sea necesario.

Adaptado de Lip et al. Stroke. 2010;41(12):2731-2738.

La búsqueda (y eventual tratamiento) de la causa predisponente en pacientes hemodinámicamente compensados se realiza por lo general en forma ambulatoria; la mayoría de los casos son secundarios a una hipertensión arterial crónica. Existen pocas entidades cuyo tratamiento logra revertir de manera definitiva la FA sin que sea necesario además tratar la arritmia; las más frecuentes son el hipertiroidismo y la neumonía.

El control de la arritmia comprende varios procesos interrelacionados que apuntan tanto al control de la FA propiamente dicha como a la prevención de sus complicaciones, y que exige la integración de las herramientas presentadas.

Seguimiento de los pacientes que han revertido al ritmo sinusal

Con la excepción de los pacientes con un primer episodio de FA de etiología no cardíaca que ha cardiovertido en forma espontánea y cuya causa ha sido tratada de manera correcta (uso de alcohol esporádico en exceso, hipertiroidismo, neumonía, etc.), la mayoría de las FA recurrirá si no se emplean drogas de mantenimiento del ritmo sinusal. Por otra parte, cerca de la mitad de los pacientes que han tenido una cardioversión exitosa y que utilizan cualquiera de las drogas de mantenimiento del ritmo sinusal presentará recurrencias al cabo de un año de tratamiento (la amiodarona es la droga más eficaz para mantener el RS, con una eficacia del 70%).

Sin embargo, una marcada reducción de la frecuencia y de la duración de los episodios implica un excelente resultado clínico, ya que cuanto más tiempo está el paciente en ritmo sinusal, mejor será el equilibrio hemodinámico y mayor la prevención de la dilatación de la aurícula izquierda, de la disfunción ventricular y de los infartos silentes. Sólo se debe considerar como un fracaso terapéutico a la presencia de recurrencias frecuentes,

prolongadas y sintomáticas que afectan la calidad de vida del paciente. Estos fracasos tienden a ocurrir en forma precoz, lo que permite reevaluar la indicación de la droga utilizada y, eventualmente, reemplazarla o asociarla a otro fármaco (los betabloqueantes, la amiodarona o el sotalol pueden ser asociados a la flecainida o la propafenona siempre que no haya enfermedad coronaria o cardiopatía estructural por el riesgo proarrítmico). Sin embargo, ante un fracaso terapéutico debe evaluarse cuál es la conducta más prudente. En la actualidad, en este tipo de pacientes se recomienda controlar la respuesta ventricular y mantener una anticoagulación oral sin obstinarse en asociaciones riesgosas con drogas para el mantenimiento del ritmo sinusal.

En los pacientes en quienes el mantenimiento del ritmo sinusal es muy importante y se ha documentado refractariedad a todas las drogas consideradas seguras, es frecuente que persista la arritmia (FA permanente) salvo que se considere el tratamiento quirúrgico. Éste emplea una técnica denominada del "laberinto" (en inglés, maze), que restaura la activación eléctrica coordinada en las aurículas y los ventrículos en el 90% de los pacientes, lo que mejora la hemodinamia y disminuye (aunque no anula) el riesgo de tromboembolismo. Otra alternativa consiste en la ablación lineal por radiofrecuencia de la aurícula izquierda o ablación transcatéter de la FA focal, técnica con tasas del 80% de éxito a corto plazo y del 40 a 60% en el largo plazo, aunque con la posibilidad no despreciable de presentar recurrencias tardías¹⁸. Estas estrategias de tratamiento son de indicación exclusiva del especialista; debe existir un beneficio potencial suficiente como para justificar un procedimiento complejo de ablación que puede tener complicaciones graves. La experiencia del médico intervencionista es un factor importante a la hora de considerar estas opciones terapéuticas. La evidencia revisada por algunos metaanálisis, realizados fundamentalmente en pacientes con FA paroxística, han demostrado tam-

bién una clara mejoría del control del ritmo con la ablación en comparación con los fármacos antiarrítmicos^{19,20}. No obstante, muchos de los estudios habían incluido a pacientes con resistencias al tratamiento farmacológico, y con intervalos de seguimiento relativamente cortos. La ablación de la aurícula izquierda como tratamiento de primera línea podría considerarse en los pacientes con FA paroxística sin cardiopatía o con cardiopatía mínima, que permanezcan muy sintomáticos a pesar del control de la frecuencia y que rechacen el tratamiento farmacológico antiarrítmico.

Un aspecto complejo del seguimiento y manejo de los pacientes que han tenido una FA y que revirtieron al ritmo sinusal está relacionado con la indicación del tratamiento antitrombótico. El concepto que debemos tener presente es que estos pacientes pueden recurrir en cualquier momento, lo que determina que estén expuestos a un riesgo permanente de algún evento tromboembólico. Además, estos eventos se presentan en pacientes con factores de riesgo muchas veces durante el ritmo sinusal. Por estos motivos, ya hemos mencionado que los pacientes con factores de riesgo de ACV con FA crónica paroxística o FA persistente que están en ritmo sinusal (con el uso de drogas para el mantenimiento del ritmo sinusal o sin ellas) deben recibir tratamiento antitrombótico. La única excepción consiste en los pacientes menores de 60 años con FA solitaria.

Además de tratar adecuadamente cualquier causa subyacente, algunos estudios clínicos pequeños, prospectivos, aleatorizados y controlados, sugieren que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) confiere un beneficio adicional contra el riesgo de FA recurrente después de la cardioversión cuando estas drogas se administran en forma simultánea con el tratamiento farmacológico antiarrítmico, en comparación los pacientes que reciben sólo fármacos antiarrítmicos⁹, aunque otros estudios arrojaron resultados contradictorios¹⁰.

Seguimiento de los pacientes con fibrilación auricular permanente

Estos pacientes son muy habituales en la práctica cotidiana, sobre todo para los médicos que atienden población anciana. Las razones por las que un paciente puede estar en este grupo son: 1) Que se haya decidido no intentar la cardioversión luego del diagnóstico inicial de la FA debido a que existían muy bajas probabilidades de mantenimiento del ritmo sinusal, contraindicaciones insalvables para la cardioversión o mala tolerancia a las drogas de mantenimiento del ritmo sinusal; o 2) Que hayan fracasado los intentos de cardioversión. Este tipo de FA se define como permanente, y se asume que el paciente estará acompañado por la arritmia el resto de su vida. En la mayoría de los casos, esta entidad se asocia a una causa conocida, por lo general cardíaca.

Cuando la meta terapéutica de mantener el ritmo sinusal no es factible (por fracaso terapéutico, baja probabilidad de lograrlo o imposibilidad de indicar drogas con márgenes aceptables de seguridad) muchas de las consecuencias adversas pueden prevenirse a través del control de la respuesta ventricular, que puede minimizar los síntomas y las consecuencias hemodinámicas de la FA, y de la anticoagulación del paciente, que disminuye los riesgos de tromboembolismo.

En principio, el seguimiento de estos pacientes es sencillo, y se basa en el control del tratamiento anticoagulante con dosajes periódicos de RIN y en el control de la frecuencia cardíaca. Si

ésta última está muy baja puede disminuirse de a poco la dosis de la droga de control de la respuesta ventricular. Asimismo, si la cardiopatía progresa, habrá que ajustar la medicación cardiológica.

Elección entre la estrategia de control de la frecuencia cardíaca y la estrategia de control del ritmo

El control de la frecuencia es necesario en la mayoría de los pacientes con FA, salvo en aquellos con respuesta ventricular baja de forma espontánea.

En general, la estrategia de manejo de la FA permanente consiste en el control de la frecuencia cardíaca, excepto si se considera factible restablecer el ritmo sinusal; en este caso la arritmia se reclasifica como FA persistente de larga duración. Por el contrario, en la FA paroxística se suele priorizar el control del ritmo, sobre todo cuando es sintomática y no hay cardiopatía subyacente asociada o esta es mínima.

La decisión de implementar un tratamiento de control del ritmo En el manejo de un paciente con FA debe ser realizada de forma individual y deben tenerse en consideración varios factores; entre ellos los síntomas que provoca la arritmia (valorados en forma global según la puntuación de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco) y los predictores de baja tasa de éxito (historia prolongada de FA, edad avanzada, presencia de enfermedades cardiovasculares graves u otras afecciones asociadas y aumento del tamaño de la aurícula izquierda). Por otro lado, antes de escoger la opción de control de la frecuencia como estrategia única a largo plazo, el médico debe considerar cómo puede afectar una FA permanente al paciente individual en el futuro y qué éxito se espera de una estrategia de control del ritmo.

Ambas opciones parecen equivalentes en términos de mortalidad, morbilidad grave, como el riesgo embólico, y calidad de vida¹³. Las principales razones para preferir el control de la frecuencia cardíaca incluyen la simplificación del régimen terapéutico, el menor costo y la menor preocupación por los riesgos de la terapia con fármacos antiarrítmicos (p. ej., la torsión de punta) o de la ablación con radiofrecuencia.

En los pacientes con FA asintomáticos o ligeramente sintomáticos (Asociación Europea del Ritmo Cardíaco I), con edad mayor o igual a 65 años, podría recomendarse sólo la estrategia de control de frecuencia, aunque sería razonable adicionar una estrategia de control del ritmo en quienes continúan con síntomas significativos a pesar de un control adecuado de la respuesta ventricular.

En la mayoría de los pacientes con FA menores de 65 años, y en especial en aquellos con síntomas de clase mayor o igual a 2 de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco, se prioriza el alivio de los síntomas y el beneficio potencial de permanecer en ritmo sinusal durante largos períodos de tiempo, por lo que se recomienda intentar el control del ritmo, al igual que en los pacientes más jóvenes asintomáticos, preocupados por los efectos adversos de la terapia con antiarrítmicos y que no están dispuestos a someterse a la ablación con catéter por radiofrecuencia, y en los casos de FA secundaria a un factor desencadenante o a un sustrato que se ha corregido (p. ej., isquemia, hipertiroidismo).

Criterios de derivación al especialista de los pacientes con fibrilación auricular

A continuación se enuncian los criterios estrictos de derivación, los que incluyen: 1) Falta de respuesta al tratamiento o intolerancia

rancia a las drogas, 2) Antecedentes de compromiso hemodinámico secundario a la arritmia, 3) Pacientes con antecedentes de taquiarritmias supraventriculares severas (paro cardíaco, síncope o presíncope, insuficiencia cardíaca, angor o infarto agudo de miocardio), 4) Sospecha de síndrome de WPW o de enfermedad del seno, 5) Posibilidad de realizar un procedimiento curativo no farmacológico (quirúrgico o por radiofrecuencia), 6) Pacientes con ocupaciones de riesgo (pilotos, choferes o atletas de alta competición) y 7) Pacientes con FA agregada a una cardiopatía severa (debido al elevado riesgo de descompensación).

Sin embargo, en la práctica habitual, es muy probable que un paciente con una FA instalada que no revierte en forma espontánea y en quien se planifica una cardioversión sea evaluado por el cardiólogo. El objetivo de este capítulo es familiarizar al generalista con esta arritmia y brindarle elementos de manejo cuyo grado de utilización dependerá de su lugar de trabajo, de sus posibilidades y de su interés por el tema.

Recibido el 12/02/13 y aceptado el 09/07/13.

Referencias bibliográficas

1. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, y col. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. Oct 26 2002;360(9342):1275-1279.
2. Alboni P, Botto GL, Baldi N, y col. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. Dec 2 2004;351(23):2384-2391.
3. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, y col. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. Sep 1996;28(3):700-706.
4. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, y col. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther*. Jan 2003;17(1):31-39.
5. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, y col. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*. Jun 17 1999;340(24):1849-1854.
6. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, y col. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005049.
7. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, y col. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. Sep 6 2007;357(10):987-999.
8. Wann LS, Curtis AB, January CT, y col. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Jan 11 2011;57(2):223-242.
9. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, y col. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. Apr 15 2010;362(15):1363-1373.
10. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. Aug 7 2007;69(6):546-554.
11. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. Feb 2008;99(2):295-304.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, y col. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. Jun 13 2001;285(22):2864-2870.
13. 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*. Oct 2010;31(19):2369-2429.
14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. Jun 19 2007;146(12):857-867.
15. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, y col. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Jul 2008;19(7):661-667.
16. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Jr., y col. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*. Mar 24 2008;168(6):581-586.
17. 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*. Aug 15 2009;374(9689):534-542.
18. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, y col. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. Jun 1 2005;293(21):2634-2640.
19. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, y col. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. Feb 14 2005;165(3):258-262.
20. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, y col. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. Feb 12 2009;360(7):668-678.

