



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

**VOL 83 SUPLEMENTO 1
MARZO 2015**

Consenso de Fibrilación Auricular

**Sociedad Argentina de Cardiología
Área de Consensos y Normas**



**VOL 83 SUPLEMENTO 1
MARZO 2015**

CONSENSO DE FIBRILACIÓN AURICULAR

Sociedad Argentina de Cardiología

Área de Consensos y Normas

SECRETARIO GENERAL

Dr. Claudio Hadid^{MTSAC}

COORDINACIÓN GENERAL

Dr. José Luis González^{MTSAC}
Dr. Mauricio Abello^{MTSAC}

COORDINADORES

Dr. Claudio Muratore^{MTSAC}
Dr. Alberto Giniger^{MTSAC}
Dr. Sergio Dubner^{MTSAC}
Dr. Oscar Oseroff^{MTSAC}
Dr. Gustavo Maid
Dr. José Estepo^{MTSAC}

Dr. Claudio De Zuloaga^{MTSAC}
Dr. Carlos Labadet^{MTSAC}
Dr. Enrique Retyk^{MTSAC}
Dr. Rafael Rabinovich^{MTSAC}
Dr. Alejandro Franco^{MTSAC}
Dr. Néstor Galizio^{MTSAC}

Dr. José Gant López^{MTSAC}
Dr. Gustavo Iralde
Dr. Néstor López Cabanillas^{MTSAC}
Dr. Rodolfo Sansalone
Dra. Karina Alonso
Dr. Alberto Alfie

SECRETARIOS

Dr. Sebastián Gallino
Dr. Alejandro Cueto
Dr. Andrés Bochoeyer^{MTSAC}
Dr. César Cáceres Monié^{MTSAC}
Dr. Ricardo Speranza

COMITÉ DE REDACCIÓN

Dres. Adrián Baranchuk^{MTSAC}
Sergio Baratta^{MTSAC}
Fernando De Valais
Miguel Ángel González^{MTSAC}
Máximo Rivero Ayzera
Ricardo Iglesias^{MTSAC}
Marcelo Casas
Juan Krauss^{MTSAC}
Marcelo Casey
María Esther Aris Cancela
Darío Di Toro^{MTSAC}
Jorge Galperín^{MTSAC}
Jorge Schmidberg^{MTSAC}
Marcos Petti

Hugo Garro
José Horacio Casabé^{MTSAC}
Gastón Albina^{MTSAC}
Claudio Militello^{MTSAC}
Fernando Belcastro
Mario Fitz Maurice^{MTSAC}
Matías Calandrelli
Alfonso Cerantonio
Damián Azocar
Javier Guetta^{MTSAC}
Iván Tello Santacruz
Alejandro Villamil^{MTSAC}
Federico Bottaro

Horacio Avaca
Juan Armentano
Gustavo Costa
Oswaldo Pérez Mayo
Marcelo Robi
Lidgia Layana
Luis Barja^{MTSAC}
Fernando Scuzzuso^{MTSAC}
Gustavo Ceconi
Gabriel Eidelman^{MTSAC}
Francisco Gadaleta^{MTSAC}
Susana Llois^{MTSAC}
Ricardo Migliore^{MTSAC}

Daniel Ortega^{MTSAC}
Victor Sinisi^{MTSAC}
Hernán Surachi
Sebastián Villecco
Juan Cruz López Diez
Martín Nicolás Calvelo
Adrián Fernández^{MTSAC}
Federico Robles
Alejandro Palazzo
Félix Albano
Guillermo Carnero
Agustina Gargano
Nicolás Martinenghi

COMITÉ DE REVISIÓN

Dres. Marcelo Elizari^{MTSAC}
Hernán Dova^{MTSAC}
Carlos Tajer^{MTSAC}
Jorge Thierer^{MTSAC}

Rafael Acunzo^{MTSAC}
Hugo Grancelli^{MTSAC}
Roberto Peidró^{MTSAC}

POR CONSENSOS Y NORMAS

Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC} (2012-2013)

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC} (2014-2015)

La Revista Argentina de Cardiología **agradece** a la **FUNDACIÓN COSSIO** su apoyo permanente y comprometido para la concreción de sus proyectos, como lo ha sido la distribución de la RAC al exterior, la edición de un DVD con la colección completa, entre otros, y actualmente la edición bilingüe electrónica.

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 (Impresa) ISSN versión electrónica 1850-3748 (En línea) - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5006334

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 83 SUPLEMENTO 1 CONSENSO DE FIBRILACIÓN AURICULAR / 2015

Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Administrador Néstor F. Sarria - **Secretaria** Mariela Romano - **Corrección de estilo** Leonor M. Lamas

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. DEFINICIÓN	2
3. FORMAS CLÍNICAS	2
4. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	2
5. FIBRILACIÓN AURICULAR DE RECIENTE DIAGNÓSTICO	3
6. USO DE ECOCARDIOGRAFÍA.....	5
7. MANEJO FARMACOLÓGICO PARA EL CONTROL DEL RITMO Y LA FRECUENCIA CARDÍACA	5
8. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PARA EL CONTROL DEL RITMO Y LA FRECUENCIA CARDÍACA.....	7
9. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO	9
10. MÉTODOS NO FARMACOLÓGICOS PARA PREVENIR LA TROMBOEMBOLIA.....	13
11. ANTICOAGULACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES.....	14
12. FIBRILACIÓN AURICULAR EN POBLACIONES ESPECIALES.....	15
12.1 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	15
12.2 INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	16
12.3 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	17
12.4 MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA	17
12.5 ANCIANOS.....	17
12.6 DIABETES MELLITUS.....	18
12.7 ENFERMEDAD PULMONAR	18
12.8 DEPORTISTAS	18
12.9 EMBARAZO.....	20
12.10 HIPERTIROIDISMO	20
12.11 SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE	21
12.12 CANALOPATÍAS.....	21
12.12.1 SÍNDROME DE BRUGADA	21
12.12.2 SÍNDROME DE QT LARGO	21
12.12.3 SÍNDROME DE QT CORTO	22
12.12.4 TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA.....	22

PREÁMBULO

La fibrilación auricular (FA) representa uno de los principales problemas médicos sanitarios a nivel mundial, no solo por su morbilidad asociada sino también por los elevados costos sanitarios que conlleva, principalmente relacionados con los recursos destinados a la hospitalización y medicación. Los pacientes con fibrilación auricular tienen un riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular entre dos y siete veces mayor que los sujetos sin FA; por otra parte, esta arritmia puede conducir a insuficiencia cardíaca.

Numerosa bibliografía relacionada con la FA se vuelca permanentemente al conocimiento médico. Esta extensa información, fundamentalmente relacionada con las nuevas técnicas de ablación, así como el desarrollo de nuevos fármacos antiarrítmicos y anticoagulantes, dificulta a los cardiólogos una adecuada interpretación sobre cómo y en qué momento utilizarla. El objetivo de este Consenso, llevado a cabo por médicos de vasta experiencia en la materia, es el de tamizar esta información y comunicar las novedades relacionadas con la FA, siendo este Consenso un complemento del publicado en el año 2005.

Para la realización de este Consenso se utilizaron las clásicas definiciones de los Consensos internacionales.

CLASES DE RECOMENDACIONES

- **Clase I:** Existe evidencia y/o acuerdo general que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- **Clase II:** Existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o la eficacia del procedimiento/tratamiento.
- **Clase IIa:** El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- **Clase IIb:** La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- **Clase III:** Existe evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial. Se desaconseja su uso.

NIVELES DE EVIDENCIA

- **Nivel de evidencia A:** Datos procedentes de ensayos clínicos múltiples aleatorizados o de metaanálisis.
- **Nivel de evidencia B:** Datos procedentes de un ensayo clínico único aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
- **Nivel de evidencia C:** Consenso de opinión de expertos o de pequeños estudios.

Es de destacar que este consenso no es más que un conjunto de recomendaciones que no siempre se ajustan al caso en particular, por lo que en todo momento debe primar el criterio médico.

Como coordinadores de este Consenso, agradecemos a los cardiólogos y hematólogos que colaboraron en su redacción. Asimismo, nuestro agradecimiento al Área de Normatizaciones y Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología, que nos confió esta tarea, que fue llevada a cabo con la inestimable colaboración del Dr. Claudio Hadid quien se desempeñó como Secretario.

José Luis González, ^{MTSAC}
Mauricio Abello, ^{MTSAC}

1. INTRODUCCIÓN

La FA es la arritmia sostenida más común y afecta entre el 1% y el 2% de la población. Este porcentaje probablemente aumente en los próximos 50 años. (1, 2)

Estudios recientes documentan una prevalencia de FA que va desde < 0,5% en sujetos menores de 50 años al 5-15% en mayores de 80 años. (1-3)

Si bien es más frecuente en hombres, con la edad la prevalencia por género se equipara. (4)

El incremento en la prevalencia de la FA no se explica solo por el aumento de la longevidad de la población. Es importante considerar nuevos factores de riesgo que expliquen el incremento de la incidencia, independientemente de la edad.

La FA está asociada a un incremento de la mortalidad, accidente cerebrovascular (ACV), eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones. A su vez empeora la calidad de vida, la disfunción ventricular izquierda y disminuye la capacidad de realizar ejercicio. (5, 6)

2. DEFINICIÓN

La FA es una arritmia supraventricular que tiene una duración mayor de 30 segundos, con reemplazo de las ondas P por ondas fibrilatorias que pueden variar en amplitud, tiempo de duración y que se asocia en general con intervalos RR irregulares. La longitud del ciclo auricular es variable y muy rápida.

La respuesta ventricular depende de las características electrofisiológicas del nodo AV, la presencia de vías accesorias, el tono simpático y vagal y la acción de diferentes drogas.

3. FORMAS CLÍNICAS

Se han propuesto varias clasificaciones clínicas, pero ninguna de ellas considera todos los aspectos relacionados con la FA.

Si bien la forma de presentación puede cambiar en el transcurso del tiempo, es de gran valor clínico caracterizar la arritmia en un momento dado.

Es razonable distinguir clínicamente 4 tipos de FA según la forma de presentación y duración de la arritmia:

- 1. Primer episodio:** Es el primer episodio registrado de FA. Esta definición es independiente de la duración de la arritmia y la presencia y severidad de los síntomas relacionados con la FA. Es de destacar que algunos pacientes tienen un único episodio, que nunca se repetirá.
- 2. Paroxística:** Es la FA (> 1 episodio) autolimitada dentro de los 7 días de su inicio. Se incluye en esta categoría a la FA < 48 horas que se cardiovierte eléctrica o farmacológicamente.
- 3. Persistente:** Se considera persistente cuando el episodio de FA es \geq 7 días o requiere su terminación por cardioversión eléctrica o farmacológica, pasadas las 48 horas iniciales.

- 4. Permanente:** Cuando la presencia de la arritmia es aceptada por el médico y el paciente o cuando la cardioversión no fue exitosa o no se intentará.

Otras definiciones importantes

FA solitaria: Es aquella que se desarrolla en pacientes < 60 años, sin enfermedad cardiopulmonar demostrable, sin factores de riesgo cardiovascular, sin historia familiar de FA y sin antecedentes de práctica deportiva de alto rendimiento.

FA no valvular: Es aquella que se presenta en pacientes sin valvulopatía moderada a grave ni antecedentes de cardiopatía reumática.

Persistente de larga duración: Es aquella que perdura por más de 1 año y en la que se prevé intervenir sobre el paciente para tratar de restaurar el ritmo sinusal.

4. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La comprensión de la etiopatogenia y la fisiopatología de la FA nos permite no solamente conocer mejor esta enfermedad, sino también establecer los tratamientos posibles desde el punto de vista fisiopatológico.

Tanto para el inicio como para el mantenimiento de la arritmia reconocemos fenómenos que actúan como gatillo, sustrato y mecanismos que la perpetúan o la hacen recurrente.

Han sido propuestos entre otros: **factores auriculares, mecanismos electrofisiológicos** y la **predisposición genética**.

1. Factores auriculares

Los cambios anatómopatológicos más frecuentes son la fibrosis auricular y la pérdida de masa muscular. Cualquier tipo de enfermedad desencadena un proceso de remodelación estructural en las cámaras cardíacas. Estos cambios fisiopatológicos preceden a la FA y provocan heterogeneidad en la conducción local facilitando y perpetuando la arritmia. (7, 8)

Una vez iniciada la FA se producen modificaciones en las propiedades electrofisiológicas, la función mecánica y en la ultraestructura auricular. Con la persistencia de la FA se observa un progresivo acortamiento de los períodos refractarios efectivos, lo que favorece su mantenimiento. Este fenómeno, llamado remodelación eléctrica, genera una sobrecarga progresiva del calcio intracelular. (9) Dicho fenómeno, que es el responsable del retraso en la recuperación de la contracción auricular, puede persistir días o semanas después de la conversión a ritmo sinusal. A su vez, esta recuperación puede tener lugar en diferentes tiempos y en distintos sectores de la aurícula, producto de la heterogeneidad de la remodelación eléctrica auricular.

2. Mecanismos electrofisiológicos

El inicio y mantenimiento de una taquiarritmia requiere un sustrato anatómico, un evento modulador y un disparador. Estos factores no son excluyentes y pueden coexistir en distintas oportunidades.

a. Hipótesis de múltiples frentes de onda

De acuerdo con esta hipótesis, la FA se autoperpetúa debido a una propagación de varias ondas independientes en forma continua y de manera caótica. (10) En este modelo el número de ondas depende de los períodos refractarios, la magnitud de la masa auricular y las velocidades de conducción en diferentes partes de las aurículas.

b. Mecanismo focal

La fuente más frecuente de origen de estos impulsos auriculares rápidos son las venas pulmonares. Estos focos también se han encontrado en las venas cavas, ligamento de Marshall, pared posterior, *crista terminalis* y en el seno coronario. (11-14) La ablación de estos sitios, la mayoría localizados en las venas pulmonares o cerca de la unión entre estas y la aurícula izquierda (AI) puede resultar en la reversión y mantenimiento del ritmo sinusal en los pacientes con FA paroxística, mientras que en la FA persistente la distribución de estos focos está más dispersa en toda la AI, siendo por lo tanto más dificultosa su ablación o reversión a ritmo sinusal.

Haissaguerre y colaboradores demostraron que la actividad ectópica de las venas pulmonares (VP) podría ser responsable de iniciar los episodios de FA, fundamentalmente en pacientes con FA paroxística. (12) Las fibras miocárdicas pueden penetrar y encontrarse en hasta un 97% de las venas pulmonares. (15) Se ha propuesto que tanto la longitud como la orientación anormal de estas fibras musculares pueden ser responsables de la iniciación y mantenimiento de la FA. Se han descrito plexos ganglionares nerviosos rodeando las VP, grandes vasos cardíacos, la pared dorsal de la aurícula derecha y la pared posterior de la AI pero se discute su papel arritmogénico. (16)

Se ha demostrado que la actividad gatillada, el automatismo anormal y la reentrada son mecanismos por los cuales las VP pueden generar actividad ectópica rápida y FA. (17, 18)

La reentrada múltiple y errática se ha descrito como el mecanismo más probable implicado en el mantenimiento de esta arritmia. (19)

3. Predisposición genética

Durante los últimos años se han identificado varios síndromes cardíacos hereditarios asociados con FA como los síndromes de intervalo QT largo, QT corto y Brugada. También se asocia frecuentemente a otras patologías de origen hereditario como la miocardiopatía hipertrófica, algunas formas familiares de preexcitación ventricular y la hipertrofia del VI asociada con mutaciones en el gen PRKGA, entre otras.

4. Otros factores

Otros factores potencialmente involucrados en la inducción y mantenimiento de la FA son: la inflamación, la actividad del sistema nervioso autónomo, la isquemia auricular, la dilatación auricular y los cambios estructurales asociados con la edad.

5. FIBRILACIÓN AURICULAR DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

La FA de reciente diagnóstico es el episodio de FA identificado por primera vez, ya sea en un ECG, en un registro electrocardiográfico de monitoreo ambulatorio o durante una internación. Puede corresponder genuinamente a un primer episodio de FA, a una recurrencia de una FA paroxística o ser la primera documentación de una forma sostenida y prolongada asintomática.

Técnicas electrocardiográficas para diagnosticar la FA de reciente diagnóstico

La intensidad y duración del monitoreo deben determinarse de acuerdo con la necesidad clínica de establecer un diagnóstico. Para los pacientes con sospecha, pero sin diagnóstico de FA, se recomienda un ECG como primer paso o bien para correlacionar síntomas con el ritmo subyacente. Un monitoreo más prolongado está justificado en aquellos pacientes altamente sintomáticos y/o con potencial indicación de anticoagulación.

Diagnóstico inicial

Está dirigido a establecer el tiempo de evolución del episodio de FA, ya que este define el manejo inicial. (20-22) Se deben buscar condiciones predisponentes y las posibles complicaciones de la arritmia.

Debe analizarse el ECG en busca de signos de cardiopatía estructural (infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueos de rama, signos de preexcitación ventricular, signos de miocardiopatía).

En el laboratorio se evalúan: alteraciones del medio interno, leucocitosis, presencia de anemia, la función renal, función tiroidea y glucemia. Se debe realizar una radiografía de tórax para evaluar patología pulmonar y signos de insuficiencia cardíaca.

Un ecocardiograma para descartar la presencia de cardiopatía estructural es imperativo en estos pacientes. (23) En el seguimiento, un Holter de 24 horas permitirá evaluar si se alcanzó un control adecuado de la frecuencia (FC) o la presencia de episodios de FA silente. (24)

Es necesario realizar siempre una historia clínica y examen físico completo. Deben hacerse todos los esfuerzos para determinar si hubo episodios anteriores de la arritmia. El manejo agudo debe centrarse principalmente en tres puntos: la valoración del riesgo de embolia, el alivio de los síntomas y la evaluación de los riesgos asociados.

Valoración de los síntomas y su alivio

La clasificación de la European Heart Rhythm Association (EHRA) provee una herramienta clínica simple para evaluar los síntomas ocasionados por la arritmia. (25) Esta clasificación solo considera los síntomas que son atribuibles a FA y que mejoran tras la restauración del ritmo sinusal o el control de la FC. Una escala muy similar ha sido validada por la Sociedad Cardiovascular Canadiense. (26)

Puntuación EHRA:

Grado Sintomatología relacionada con FA

- I Sin síntomas
- II Síntomas moderados con actividad diaria normal
- III Síntomas graves con actividad diaria afectada
- IV Síntomas incapacitantes con actividad interrumpida

Conducta Inicial

Dependiendo del tiempo de inicio de los síntomas y de su gravedad se podrán considerar tres conductas diferentes: (27,28)

- **Cardioversión eléctrica (CVE) de urgencia:** En los pacientes con edema agudo de pulmón, hipoperfusión periférica o isquemia secundaria a la FA, la necesidad de restauración del ritmo sinusal es imperativa, independientemente del riesgo tromboembólico.
- **Cardioversión farmacológica:** Puede intentarse dentro de las primeras 48 horas de inicio de los síntomas. Si el paciente no tiene cardiopatía de base pueden utilizarse antiarrítmicos del grupo IC como flecainida o propafenona. (29) También pueden utilizarse fármacos nuevos, como el vernakalant. (30) Si en cambio el paciente tiene cardiopatía de base, el uso de amiodarona para la reversión es lo más seguro para evitar la proarritmia. (31)
- **Control de la frecuencia:** Si la FA es de rápida respuesta ventricular y la duración es ≥ 48 horas o incierta, puede realizarse cardioversión previo ecocardiograma transesofágico que descarte trombos intracavitarios, o iniciarse una estrategia de control de la frecuencia y anticoagulación oral (ACO). Para el control de la frecuencia pueden utilizarse β -bloqueantes IV como el metoprolol, esmolol, propranolol o por vía oral como el atenolol, carvedilol o bisoprolol. También son útiles los bloqueantes cálcicos como el diltiazem o el verapamilo oral o IV. (32) En los pacientes con insuficiencia cardíaca la digoxina es el fármaco de elección cuando no ha sido necesaria la CVE.

Recomendaciones para CVE de urgencia

CLASE I

1. **Se debe realizar una cardioversión eléctrica inmediata en aquellos pacientes que están cursando FA con descompensación hemodinámica y no responden rápidamente a las medidas farmacológicas. (Nivel de evidencia C).**

CLASE III

1. **No se debe realizar una cardioversión eléctrica si el paciente presenta intoxicación digital. (Nivel de evidencia C).**

Vernakalant

Es un antiarrítmico que actúa preferentemente en la aurícula, retrasa la conducción frecuencia dependiente y prolonga la refractariedad.

La selectividad auricular es relativa ya que si bien actúa sobre las corrientes ultrarrápidas rectificadoras de potasio y la corriente dependiente de acetilcolina (estas específicas de la aurícula) también actúa sobre la corriente Ito, los canales hERG y los canales de sodio dependientes de voltaje presentes en los ventrículos.

Su eliminación es por O-desmetilación mediada por el CYP2D6. La glucosamidación y la excreción renal son la vía de eliminación en los pacientes con metabolización lenta por el CYP2D6. En los pacientes con metabolismo microsomal normal la vida media es de 3 horas y cuando tienen metabolización lenta es de 5,5 horas.

Se administra vía IV 3 mg/kg en 10 minutos y luego de 15 minutos, si no revirtió la arritmia, se administra una nueva dosis de 2 mg/kg a pasar en 10 minutos.

Los efectos adversos más frecuentes son disgeusia, estornudo, parestesia, náuseas e hipotensión. No se debe dar vernakalant a pacientes que recibieron antiarrítmicos clase I o II entre 4 horas y 25 horas antes. No administrar antiarrítmicos clase I o III con menos de 2 horas del uso de vernakalant.

Se contraindica en pacientes con estenosis aórtica severa, TA sistólica $<$ de 100 mm Hg, QT prolongado $>$ 440 mseg no corregido, bradicardia sinusal, bloqueo AV de segundo o tercer grado en ausencia de marcapaso e insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA. Debe utilizarse con precaución en la insuficiencia cardíaca grado I-II por la mayor propensión a hipotensión y arritmia ventricular. No se recomienda en insuficiencia hepática avanzada ni en embarazadas.

La eficacia del vernakalant ha sido probada inicialmente en tres ensayos clínicos comparados con placebo. (33-35) Se observó un 51% de reversión a ritmo sinusal en pacientes con FA $<$ 7 días de evolución y en posoperatorio de cirugía cardíaca, aunque fue ineficaz en el AA. Si bien el único estudio que comparó vernakalant contra amiodarona mostró superioridad del vernakalant, la reversión a ritmo sinusal fue evaluada a los 90 minutos del inicio de la administración del fármaco. (30) Dado que el efecto de la amiodarona se observa más tardíamente, este protocolo invalida la comparación de estas drogas.

Tabla 1. Drogas antiarrítmicas recomendadas para cardioversión farmacológica

Amiodarona IV	5 mg/kg en 1 hora y luego 1.200 a 1.800 mg en 24 horas
Propafenona oral	450-600 mg
Flecainida oral	200-300 mg
Quinidina oral	hasta 1,2 g
Vernakalant IV	3 mg/kg en 10 minutos. Si no revirtió a los 15 minutos, segunda infusión de 2 mg/kg en 10 minutos.

Recomendaciones para cardioversión farmacológica

CLASE I

1. Se debe administrar flecainida, propafenona o vernakalant en pacientes sin cardiopatía de base. (Nivel de evidencia A).
2. Se debe administrar amiodarona IV en pacientes con cardiopatía de base. (Nivel de evidencia A).

CLASE IIa

1. Es razonable la autoadministración (por parte del paciente) de flecainida o propafenona en una única dosis (píldora en el bolsillo) en pacientes sin cardiopatía de base y en quienes se ha probado previamente la seguridad del tratamiento. (Nivel de evidencia B).
2. Es razonable la administración de amiodarona IV en pacientes sin cardiopatía de base. (Nivel de evidencia A).

CLASE III

1. No se debe administrar digoxina, sotalol ni otros β -bloqueantes y bloqueantes cálcicos para la reversión de una FA de reciente comienzo. (Nivel de evidencia A).

Recomendaciones para el control de frecuencia en agudo

CLASE I

1. Se debe administrar β -bloqueantes o bloqueantes cálcicos IV en ausencia de preexcitación, hipotensión o insuficiencia. (Nivel de evidencia A).
2. Se debe administrar digoxina IV en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional I o II. (Nivel de evidencia B).

CLASE III

1. En pacientes con FA y preexcitación ventricular no debe administrarse digital, bloqueantes cálcicos, β -bloqueantes ni adenosina. (Nivel de evidencia B).

6. USO DE ECOCARDIOGRAFÍA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Manejo inicial de la fibrilación auricular

En la fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración puede realizarse una cardioversión sin ecocardiograma transtorácico (ETE), prácticamente sin riesgo de ACV.

Si hay dudas o la duración es mayor de 48 horas, se debe realizar un ETE para descartar la presencia de trombos previo a la cardioversión. (36) El ecocardiograma transtorácico aporta información útil para guiar la decisión clínica, aunque no puede excluir la presencia de un trombo en la orejuela izquierda (OI). La disfunción auricular izquierda/

orejuela puede persistir 4 semanas o más luego de la cardioversión.

Manejo antitrombótico

Los predictores independientes de embolia por ETE son la presencia de trombo en la AI, las placas aórticas complejas, el contraste espontáneo y las velocidades bajas en la OI (≤ 20 cm/s). (37-40)

El método de elección para detectar trombos es el ETE con transductor omniplanar, siendo la OI la fuente dominante de embolia ($> 90\%$) en la FA no valvular. (41, 42)

Cardioversión guiada por ETE

La ACO precordioversión puede obviarse si el ETE descarta trombo, contraste espontáneo o placa aórtica compleja. (36) Si hay trombo, se debe anticoagular al menos 3 semanas y repetir el ETE. Si el trombo se disolvió, se puede cardiovertir, pero si sigue detectándose se debe cambiar a estrategia de control de la frecuencia.

Evaluación de tratamientos no farmacológicos de la FA

En la ablación por catéter se debe evaluar con ecocardiograma transtorácico el tamaño de la AI y descartar cardiopatía estructural y excluir con ETE la presencia de trombo. (43) Se pueden detectar posibles complicaciones, como estenosis de las venas pulmonares (44), fistula auriculoesofágica, tromboembolia, taponamiento y lesión valvular mitral. (45, 46)

Recomendaciones

CLASE I

1. Se puede realizar ETE como alternativa a la ACO previa a la cardioversión para excluir la presencia de un trombo en la AI/OI. (Nivel de evidencia B).
2. En la cardioversión guiada por ETE, si se detecta trombo, se debe realizar ACO al menos 3 semanas, seguido por otro ETE para asegurar la resolución del trombo. (Nivel de evidencia C).

7. MANEJO FARMACOLÓGICO PARA EL CONTROL DEL RITMO Y LA FRECUENCIA CARDÍACA

Es evidente que mantener el ritmo sinusal constituye un objetivo muy razonable en pacientes con FA, ya sea inmediatamente iniciada la FA o en aquellos con FA persistente. En estos casos puede utilizarse la cardioversión eléctrica, la reversión farmacológica y en casos seleccionados, la ablación por catéter de la FA (ACFA). Finalmente en casos de FA permanente con alta repuesta ventricular, se aconseja el control de la FC para prevenir la taquicardiomiopatía y aliviar los síntomas.

La cardioversión eléctrica es una metodología simple con tasa de éxito muy elevada, pocas complicaciones y ampliamente disponible. (47-49) Es importante tener en cuenta las características de la onda de choque. El advenimiento de una onda de choque bifásica asegura

una tasa de éxito superior con una menor cantidad de energía.

En cuanto a las terapias farmacológicas, poco hay de nuevo en los últimos años, ya que el arsenal terapéutico no se ha modificado demasiado. El advenimiento de nuevas drogas como dronedarone, no ha demostrado superioridad con respecto a las ya conocidas. (50)

La amiodarona continúa siendo un excelente recurso, con una tasa de éxito vecina al 70% en la reversión a ritmo sinusal mediante el uso intravenoso, o con el tratamiento por vía oral para evitar las recidivas. (51, 52)

La propafenona y la flecainida han demostrado asimismo ser una interesante alternativa para el control del ritmo sinusal, o la reversión farmacológica. (53, 55) Un detalle interesante es que cualquiera sea la droga usada, la tasa de éxito rara vez supera la barrera del 60-80% de eficacia, con lo cual, con frecuencia la elección del agente farmacológico dependerá del sustrato arritmogénico, de la cardiopatía subyacente, del estado hemodinámico del paciente y de la presencia de factores de riesgos para el uso de una u otra droga. (56)

Se aconseja el uso de β -bloqueantes en el posoperatorio de cirugía cardíaca y en algunos pacientes con FA relacionada con actividad física. Además, estos pueden ser de gran importancia en el control de la respuesta ventricular en pacientes con FA paroxística, persistente o permanente. La comparación de control de ritmo *vs.* control de FC en pacientes añosos no ha demostrado superioridad de una estrategia sobre la otra. (57, 58) Otros medicamentos que pueden utilizarse para el control de la FC son los bloqueantes de los canales de calcio. En pacientes con insuficiencia cardíaca la combinación de digoxina y β -bloqueantes es una buena alternativa.

Recomendaciones

CLASE I

1. **Debe realizarse CVE inmediata en pacientes con FA y respuesta ventricular rápida en el curso de un IAM o síntomas de hipotensión, angina o insuficiencia cardíaca cuando no respondan rápidamente al tratamiento farmacológico o en presencia de una vía accesoria. (Nivel de evidencia B).**
2. **Debe realizarse cardioversión farmacológica o eléctrica en pacientes con estabilidad hemodinámica cuando los síntomas de la FA no se toleran. (Nivel de evidencia B).**
3. **Para el control de FC debe utilizarse β -bloqueantes, bloqueantes cálcicos y/o digoxina, de acuerdo con el perfil clínico de cada paciente. (Nivel de evidencia B).**

CLASE Ia

1. **Es razonable realizar CVE o farmacológica en pacientes con un primer episodio de FA de una duración de menos de 48 horas. (Nivel de evidencia B).**
2. **Es razonable realizar CVE o farmacológica en pacientes con FA persistente cuando una**

recurrencia temprana es poco probable. (Nivel de evidencia B).

3. **Es razonable realizar una nueva CVE o farmacológica seguida de profilaxis antiarrítmica o invasiva (ablación) en pacientes con recidiva de la FA, sin medicación antiarrítmica, luego de una cardioversión inicial exitosa. (Nivel de evidencia C).**

CLASE IIb

1. **Puede considerarse la reversión a ritmo sinusal mediante la administración de drogas antiarrítmicas por vía oral a pacientes ambulatorios, sin cardiopatía estructural, para la reversión de episodios de FA aguda, cuando la seguridad de la droga se hubiera probado en ese paciente en particular o la droga tuviera bajo efecto proarrítmico. (Nivel de evidencia C).**
2. **Puede considerarse administrar digoxina como único agente para controlar la FC en pacientes con FA persistente/permanente con nivel bajo de actividad física. (Nivel de evidencia C).**
3. **Puede considerarse administrar amiodarona intravenosa en pacientes hemodinámicamente estables con FA y conducción a través de una vía accesoria. (Nivel de evidencia C).**

CLASE III

1. **No se debe administrar digital como único agente para controlar una respuesta ventricular rápida en pacientes con FA paroxística. (Nivel de evidencia B).**

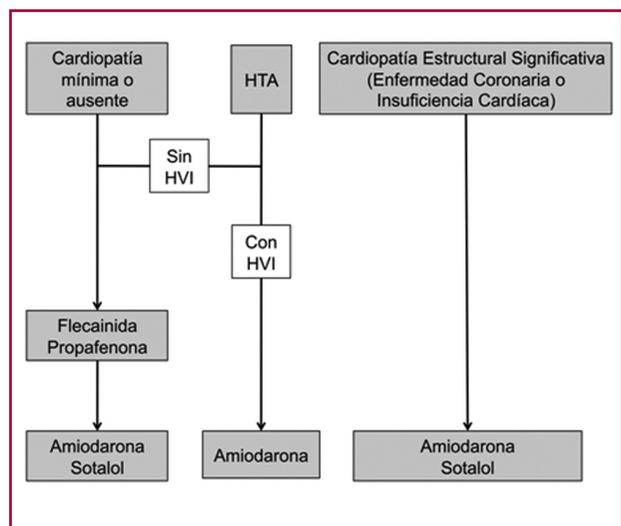


Figura 1. Drogas Antiarrítmicas para la prevención de recurrencias de FA teniendo en cuenta su seguridad, eficacia y cardiopatía de base

8. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La ACFA se ha convertido en uno de los tratamientos más difundidos de la FA. La confirmación de que la actividad ectópica de las venas pulmonares (VP) es un factor clave dentro del mecanismo de la FA ha llevado al desarrollo de la terapia de aislamiento eléctrico de las mismas mediante ablación con catéter. Es evidente que este mecanismo es el predominante en la FA paroxística. En la medida en que se progresa a formas persistentes de mayor duración, la remodelación eléctrica va provocando mayor participación de las paredes auriculares en el mantenimiento de la FA. En esta situación, las técnicas de ablación son variadas y agregan al aislamiento de las VP, diferentes ablaciones del sustrato auricular. Por lo tanto, el mayor éxito y las menores complicaciones del procedimiento se aprecian en las formas paroxísticas o persistentes de poca duración.

Es de destacar que la tecnología actual con diferentes navegadores y catéteres ha permitido enormes avances en la técnica, ampliando las posibilidades de tratamiento de esta arritmia.

Los candidatos a tener el mejor resultado serán aquellos con formas paroxísticas o persistentes de menor duración (< 1 año), ausencia o mínima cardiopatía y con AI normal o levemente dilatada (< 50 mm). La edad avanzada es un factor independiente de desarrollo de FA, así como también es una variable asociada con mayor riesgo de complicaciones. Consideramos que los mejores resultados se observan en los pacientes menores de 65 años y que en aquellos mayores se debe analizar su empleo en forma individual de acuerdo a la presencia o no de comorbilidades y tipo de FA.

RESULTADOS

La eficacia de la ACFA surge de una larga y variada cantidad de estudios no aleatorizados, aleatorizados, unicéntricos o multicéntricos, metaanálisis y registros. En la mayoría de los trabajos aleatorizados se comparó la ACFA con terapia farmacológica antiarrítmica.

Hay muchos aspectos importantes a mencionar con respecto a los trabajos de ACFA que pueden impactar sobre sus resultados. Entre ellos el tipo de FA, edad de la población, presencia de cardiopatía o insuficiencia cardíaca, obesidad, apnea del sueño y tamaño de la AI. Por otro lado, se debe considerar la diferente metodología utilizada para el seguimiento de estos pacientes (ECG, Holter, Holter implantable), el período de *blanking* utilizado con o sin administración de drogas antiarrítmicas y por último el tiempo de seguimiento utilizado en estos trabajos.

La eficacia comunicada en los estudios aleatorizados de pacientes con FA paroxística varía entre el 66% y el 87% con un tiempo de seguimiento en su mayoría de 12 meses. (59-64) En estos trabajos, la ACFA fue más efectiva que la terapia farmacológica antiarrítmica

que evidenció una eficacia entre el 9% y el 58%. El metaanálisis de trabajos aleatorizados en esta población comunicó una eficacia del 77,8% para la ACFA vs. 23,3% en el grupo bajo terapia farmacológica. (65)

Los resultados mostraron reducción de síntomas y mejoría de la calidad de vida sostenida con la ACFA.

En el análisis de trabajos que incluyeron pacientes con FA persistente y persistente de larga duración, la eficacia de la ACFA se encuentra entre el 47% y el 74% si se realizan dos procedimientos. (61, 66-69) Existen diferentes técnicas de ablación para estos tipos de FA, que incluyen siempre el aislamiento eléctrico de las VP sumado a diferentes variantes de ablación de sustrato, como la realización de líneas o de potenciales fragmentados (CAFE).

Los datos sobre ACFA en la subpoblación de pacientes con insuficiencia cardíaca mostraron mejoría de la función sistólica ventricular izquierda con aumento de la fracción de eyección del $21\% \pm 13\%$ y con mejoría en la respuesta al ejercicio, caminata de 6 minutos y calidad de vida. (70, 71) Otros trabajos mostraron disminución del diámetros de la AI en un 10-20% por remodelación reversa auricular. (72-74) Sin embargo, se requieren mayores niveles de evidencia para corroborar estos hallazgos.

COMPLICACIONES

La ACFA es una de las ablaciones más complejas y por tal motivo tiene mayores complicaciones que las ablaciones de las demás taquicardias supraventriculares.

El taponamiento cardíaco es la complicación grave más frecuente asociada a este procedimiento, con una incidencia de alrededor del 1%. (45, 75-77) En la mayoría de estos casos, el drenaje pericárdico percutáneo resuelve el cuadro y raramente se requiere cirugía. La estenosis de las venas pulmonares que requiere intervención tiene una incidencia del 0,3%. La fístula atrioesofágica es una complicación infrecuente (0,04%) aunque con una tasa de mortalidad elevada comunicada del 80%. (45, 77-79)

El ACV o ataque isquémico transitorio como complicación intraablación o posablación se debe a embolia aérea o trombótica. La incidencia varía según diferentes publicaciones entre el 0,8% y el 1,1%, generalmente dentro de las primeras 24 horas. La mayoría de estos eventos neurológicos son reversibles.

Como complicaciones menos frecuentes se encuentran la lesión del nervio vago, del nervio frénico, más comúnmente cuando se utiliza la técnica de crioblación (reversible en la mayoría de los pacientes) y las lesiones vasculares periféricas (0,5% de fístula arteriovenosa).

En términos de mortalidad, en un registro comunicado recientemente que incluyó 32.569 pacientes sometidos a 45.115 procedimientos en todo el mundo, la tasa de mortalidad de la ACFA fue del 0,1%. Las causas más frecuentes fueron el taponamiento cardíaco, la fístula atrioesofágica y el ACV. Otras causas más infrecuentes

fueron: IAM, torsión de punta irreversible, septicemia y hemotórax. (79)

Recomendaciones

CLASE I

1. Se debe realizar ablación por catéter en pacientes con FA paroxística, sintomáticos, ≤ 65 años, AI normal o levemente dilatada, FSVI normal o levemente reducida, sin enfermedad pulmonar grave y refractarios a 1 o más drogas antiarrítmicas clase I o III. (Nivel de evidencia A).
2. En pacientes con FA secundaria a taquicardia supraventricular se debe realizar ablación por catéter de la taquicardia desencadenante (taquicardia reentrante nodal, taquicardia mediada por haz accesorio, taquicardia auricular o aleteo auricular). (Nivel de evidencia C).

CLASE IIa

1. Es razonable realizar ablación por catéter en pacientes con FA paroxística, sintomáticos, > 65 años, AI normal o levemente dilatada, FSVI normal o levemente reducida, sin enfermedad pulmonar grave y refractarios a 1 o más drogas antiarrítmicas clase I o III. (Nivel de evidencia A).
2. Es razonable realizar ablación por catéter en pacientes con FA persistente (< 1 año) sintomáticos, refractarios a 1 o más drogas antiarrítmicas clase I o III. (Nivel de evidencia A).
3. Es razonable realizar ablación por catéter en pacientes con FA con alta sospecha de taquicardiomiopatía, a pesar del tratamiento farmacológico adecuado. (Nivel de evidencia B).
4. Es razonable realizar ablación por catéter en pacientes con FA paroxística sintomáticos, que no toleran, presentan efectos secundarios o no desean continuar el tratamiento con drogas antiarrítmicas. (Nivel de evidencia B).

CLASE IIb

1. Puede considerarse realizar ablación por catéter en pacientes con FA paroxística o persistente, sintomáticos, con signos de insuficiencia cardíaca o AI severamente dilatada o disfunción significativa FSVI y refractarios a tratamiento farmacológico. (Nivel de evidencia A).
2. Puede considerarse realizar ablación por catéter en pacientes con FA persistente de larga duración (> 1 año), sintomática y refractaria al tratamiento con drogas antiarrítmicas. (Nivel de evidencia B).
3. Puede considerarse realizar ablación por catéter en pacientes con FA persistente (< 1 año) sintomáticos, que no toleran, presentan efectos secundarios o no desean recibir tratamiento con drogas antiarrítmicas. (Nivel de evidencia C).

4. Puede considerarse realizar ablación por catéter en pacientes con FA paroxística, sintomáticos que tienen AI normal o levemente dilatada, FSVI normal o levemente reducida, sin enfermedad pulmonar grave aun antes de recibir tratamiento con drogas antiarrítmicas (Primera elección). (Nivel de evidencia B).

CLASE III

1. En presencia de trombo en AI refractario al tratamiento anticoagulante no debe realizarse ablación por catéter de FA. (Evidencia C).

Ablación NAV

Se debe considerar la ablación del nodo AV cuando la frecuencia no puede ser controlada, los síntomas son persistentes a pesar del tratamiento farmacológico, o se sospeche la presencia de una taquicardiomiopatía. (80, 81)

CLASE IIa

1. La ablación del NAV es razonable en pacientes con FA permanente y sintomática, con respuesta ventricular incontrolable mediante tratamiento médico. (Nivel de evidencia B).
1. La ablación del NAV es razonable en pacientes con FA permanente, portadores de CRT o con indicación de CRT, con respuesta ventricular incontrolable médicamente que impida o afecte una adecuada estimulación biventricular (Nivel de evidencia B).

CLASE III

1. La ablación del NAV no debe realizarse en pacientes con FA en quienes no se haya intentado control de la respuesta ventricular con tratamiento médico. (Nivel de evidencia C).

Ablación quirúrgica de la fibrilación auricular

En pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca

CLASE IIa

1. Es razonable realizar ablación quirúrgica en pacientes con FA paroxística, persistente o persistente de larga duración (> 1 año), sintomáticos, refractarios o intolerantes a 1 o más drogas antiarrítmicas clase I o III. (Nivel de evidencia C).
2. Es razonable realizar ablación quirúrgica en pacientes con FA paroxística o persistente (< 1 año) sintomáticos, antes de iniciar tratamiento con drogas antiarrítmicas. (Nivel de evidencia C).

CLASE IIb

1. Puede considerarse realizar ablación quirúrgica en pacientes con FA persistente de larga duración (> 1 año), sintomáticos, antes de iniciar tratamiento con drogas antiarrítmicas. (Nivel de evidencia C).

9. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Estratificación del riesgo

Los pacientes con FA no valvular tienen un riesgo de padecer un ACV cinco veces mayor que el de la población general. Se han identificado factores de riesgo clínicos y ecocardiográficos. Los antecedentes de un ACV o ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, la edad, la hipertensión arterial, la diabetes y la cardiopatía estructural son los factores de riesgo más importantes. La tasa de ACV y embolia sistémica también es mayor en mujeres y en pacientes con enfermedad arterial periférica. (82, 83)

La presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo moderada a grave fue el único factor independiente ecocardiográfico de riesgo de ACV en un análisis multivariado. En el ETE los predictores independientes de ACV y embolia sistémica son: la presencia de un trombo en la AI (riesgo relativo [RR] 2,5; p = 0,04), las placas aórticas complejas (RR 2,1; p < 0,01), el contraste espontáneo (RR 3,7; p < 0,001) y las velocidades bajas (≤ 20 cm/seg) en la orejuela izquierda (OI) (RR 1,7; p < 0,01). (84)

El riesgo de ACV en estos pacientes es independiente del tipo de FA. La FA “solitaria” (“lone atrial fibrillation”) tiene un riesgo de presentar un ACV muy bajo, que es de un 1,3% a los 15 años.

La identificación de los factores de riesgo mencionados ha llevado a la publicación de diversas escalas de riesgo de ACV. En la actualidad se tiende a categorizar el riesgo de ACV en elevado, moderado y bajo. El esquema más simple de clasificación de riesgo es el CHADS₂, que es un acrónimo anglosajón que otorga un punto a la presencia de insuficiencia cardíaca, de hipertensión

arterial, edad > 75 años, diabetes y dos puntos al ACV previo. Está basado en los criterios de los investigadores del AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF). Este esquema clasifica a la puntuación CHADS₂ de 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo moderado y > 2 como riesgo elevado. (85)

Otros factores de riesgo menores incluyen el sexo femenino, la edad de 65-74 años y la enfermedad arterial vascular como el infarto de miocardio (IAM), la placa aórtica compleja y la enfermedad arterial periférica. Estos criterios de riesgo fueron incorporados en la puntuación CHA₂DS₂-VASc que otorga un punto a la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo femenino y dos puntos a la edad ≥ 75 años y ACV (Tabla 2). Una puntuación ≥ 2 representa un riesgo de ACV lo suficientemente elevado como para requerir anticoagulación. (25, 37, 38, 86) Si bien se recomienda tratamiento anticoagulante o antiagregante en pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASc = 1, debe excluirse de esta recomendación a las mujeres < 65 años que no presentan otro factor de riesgo embólico (es decir, que alcanzan la puntuación = 1 por el género femenino). El riesgo embólico de estas pacientes es similar al de pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 0, por lo que no requieren tratamiento antitrombótico. (87, 88)

Aleteo auricular

El riesgo de ACV y embolia en el aleteo auricular (AA) es similar al que tienen los pacientes con FA. Las mismas recomendaciones de anticoagulación sugeridas para los portadores de FA deben aplicarse a los pacientes con AA. (89-92)

Tabla 2. Puntuación de riesgo embólico CHA₂DS₂-VASc

Letra	Característica clínica	Puntaje
C	Insuficiencia cardíaca / Disfunción Ventricular	1
H	Hipertensión Arterial	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes	1
S	Stroke ACV previo	2
V	Enfermedad Vasular	1
A	Edad 65-74 años	1
Sc	Sexo femenino	1

Puntuación	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
n = 1.084	103	162	184	203	208	95	57	25	9	1
Eventos embólicos (% , IC 95%)	0 (0-0)	0,6 (0-3,4)	1,6 (0,3-4,7)	3,9 (1,7-7,6)	1,9 (0,5-4,9)	3,2 (0,7-9)	3,6 (0,-12,3)	8 (1-26)	11,1 (0,3-48,3)	100 (2,5-100)

Antagonistas de la vitamina K

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) para la prevención del ACV en la FA no valvular fue evaluado en cinco trabajos aleatorizados publicados entre 1989 y 1992, que fueron incluidos en un metaanálisis posterior, y un estudio aleatorizado de prevención secundaria (EAFT-Trial). (93)

El metaanálisis concluyó que la tasa de ACV anual fue del 4,5% para el grupo control y del 1,4% para los asignados a la warfarina con dosis ajustada de acuerdo al RIN. Estos datos fueron consistentes en todos los estudios y determinaron una reducción de ACV del 68% (Intervalo de Confianza [IC] 95%, 50-79%), o sea que es necesario tratar a 32 pacientes durante 1 año para evitar un ACV (NNT = 32). Estos resultados fueron similares tanto para la prevención primaria como secundaria y para los ACV discapacitantes y no discapacitantes. En los cinco trabajos de prevención primaria la mortalidad por cualquier causa se redujo de manera significativa en un 33% (95% CI, 9% a 51%) en el grupo con AVK con dosis ajustada comparada con la de los controles. El riesgo de hemorragia intracranial fue bajo, particularmente en los que mantenían un RIN < 3.

Aspirina

La aspirina ofrece una modesta protección contra el ACV en comparación con los anticoagulantes orales (ACO). La reducción de la tasa de ACV es aproximadamente del 22% en trabajos aleatorizados.

El efecto de la aspirina depende del riesgo de ACV del paciente, dado que es más efectiva en prevención primaria que en prevención secundaria en la cual la incidencia de ACV es mayor. La aspirina es más eficaz en la reducción de ACV no cardioembólicos que de ACV cardioembólicos. Cuando se realizó una comparación directa entre la aspirina y los AVK, estos últimos resultaron superiores. (94)

Uno de los últimos trabajos publicados al respecto comparó AAS 75 mg/día contra warfarina en pacientes mayores de 75 años. La warfarina disminuyó significativamente el ACV, predominantemente isquémico (1,6% vs 3,4% al año), sin diferencias significativas en los otros eventos. Un dato llamativo de este estudio es que no hubo un aumento del sangrado mayor asociado a la warfarina comparado con AAS (1,9% vs. 2,0% por año; p = NS). (95)

Otros antiplaquetarios

Se han realizado estudios con clopidogrel como alternativa a los ACO. El estudio ACTIVE A1 randomizó 7.554 pacientes con FA y al menos 1 factor de riesgo para ACV (70% CHADS2 1 y 2) a AAS o AAS + clopidogrel 75 mg. Estos pacientes no querían o no podían tomar AVK. Al cabo de 3,6 años hubo una reducción del RR del 10% con clopidogrel + AAS en la incidencia de eventos vasculares mayores, con un aumento en la tasa de hemorragia mayor (2,2% vs. 1,3% al año), similar a la warfarina. (39)

La combinación de AAS y clopidogrel fue comparada con warfarina en un estudio de no inferioridad (ACTIVE W2). Se aleatorizaron 6.706 pacientes con FA y un CHADS2 promedio de 2. Este estudio fue interrumpido prematuramente por mayor beneficio de la warfarina, con similar tasa de hemorragia mayor. (96)

Con el fin de reducir los eventos de embolia y sangrado también se realizaron varios estudios que combinaron AAS y anticoagulación con dosis bajas de warfarina (RIN 1,5). En todos ellos la terapia combinada fue inferior al tratamiento con dosis estándar de warfarina.

Antagonistas de los factores IIa y Xa

Dabigatrán (40)

Dabigatrán etexilato es una prodroga que después de su administración oral se convierte en su forma activa dabigatrán, un potente inhibidor competitivo y reversible de la trombina, que no requiere control de coagulación.

Su concentración plasmática y sus efectos sobre la trombina son dosis dependientes y alcanzan su pico entre los 30 y 120 min, siendo su vida media (VM) de 12 a 14 horas. La excreción renal es la vía predominante de eliminación por lo que en presencia de insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina [Cl Cr] ≤ 30 ml/min) esta contraindicado y en presencia de deterioro moderado de la función renal (30–50 ml/min) se sugiere ajustar la dosis.

La eficacia de dabigatrán se evaluó en el estudio RE-LY. (40) Randomizó 18.113 pacientes con factores de riesgo para ACV a warfarina (RIN 2-3) o a dos diferentes dosis de dabigatrán (150 mg y 110 mg, ambas cada 12 horas). Su objetivo primario de eficacia fue la tasa de ACV y embolia sistémica y la tasa de sangrado mayor su objetivo de seguridad. Los hallazgos principales de este ensayo demostraron que administrar 150 mg cada 12 horas es más eficaz que dar warfarina (reducción del 35% en el objetivo primario) y que 110 mg cada 12 horas es tan eficaz como la warfarina, con menor riesgo de hemorragia. Ambas dosis reducen significativamente el ACV hemorrágico. La incidencia de sangrado mayor fue similar a la de warfarina con dosis de 150 mg. La tasa de hemorragia gastrointestinal e infarto de miocardio fue mayor con dabigatrán que con warfarina.

El etexilato de dabigatrán es un sustrato de la proteína de transporte plasmático glicoproteína por lo que la administración concomitante de drogas inhibitorias de dicha glicoproteína como quinidina, ketoconazol, amiodarona y verapamilo incrementarían su concentración plasmática. Potentes inductores como la rifampicina pueden reducir su concentración plasmática. Sin embargo, a la fecha las únicas contraindicaciones de coadministración del dabigatrán serían exclusivamente con quinidina, ketoconazol y rifampicina.

A los fines prácticos se reserva la dosis de 110 mg cada 12 horas para pacientes mayores de 80 años, o con insuficiencia renal moderada, coadministración de AAS

– thienopiridinas y consumo crónico de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y para toda circunstancia clínica en que el profesional considere que existe un mayor riesgo de sangrado. Las contraindicaciones son: alergia o intolerancia al dabigatrán, insuficiencia renal grave y alto riesgo de sangrado.

Apixabán (97)

Se trata de un inhibidor oral directo y reversible del factor Xa, tanto libre como unido a la protrombina. Se administra por vía oral y tiene dos indicaciones: prevención de trombosis venosa profunda y prevención de ACV en pacientes con FA. La dosis para esta última indicación es de 5 mg cada 12 horas, administrada por vía oral, no requiriendo control de coagulación. Es metabolizado parcialmente vía CYP3A4 con vía de eliminación enteral en un 70%.

La eficacia de apixabán para la prevención de ACV en pacientes con FA se evaluó en el estudio AVERROES, que incluyó 5.599 pacientes con FA y riesgo de ACV, con contraindicación a recibir AVK, asignados en forma aleatoria a apixabán 5 mg cada 12 horas o a aspirina (81 a 324 mg/día). El punto final primario fue ACV o embolia sistémica. El estudio fue detenido prematuramente por evidenciar beneficio a favor de apixabán (HR 0,45; 95% IC 0,32 a 0,62; $p < 0,001$). La tasa de muerte fue 3,5%/año en apixabán y 4,4% año en el grupo aspirina (HR, 0,79; 95% IC 0,62 a 1,02; $p = 0,07$). El riesgo de sangrado intracraneal y sangrado fatal fue similar en ambas ramas.

Un segundo estudio de mayor impacto por sus resultados fue el ARISTOTLE, estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó apixabán (5 mg cada 12 horas) vs. warfarina (RIN objetivo entre 2,0 y 3,0) en 18.201 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo adicional para ACV. El punto final primario fue ACV isquémico, hemorrágico o embolia sistémica. El estudio fue diseñado para examinar la no inferioridad con respecto al punto final primario y la tasa de sangrado mayor y muerte por cualquier causa. La tasa de eventos primarios fue de 1,27%/año en el grupo apixabán comparado con 1,60%/año en el grupo warfarina (HR 0,79; 95% IC, 0,66 a 0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,01$ para superioridad). La tasa de sangrado fue de 2,13%/año en el grupo apixabán comparado con 3,09%/año en el grupo warfarina (HR, 0,69; 95% IC, 0,6 a 0,8; $p < 0,001$). El riesgo de muerte por cualquier causa se redujo en forma significativa con apixabán (3,52% vs. 3,94%, HR 0,89; 95% IC 0,80 a 0,99; $p = 0,047$). El riesgo de ACV hemorrágico fue de 0,24%/año para apixabán comparado con 0,47%/año para warfarina (HR 0,51; 95% CI, 0,35 a 0,75; $p < 0,001$), y el riesgo de ACV isquémico o incierto fue de 0,97% para apixabán y 1,05% para warfarina (HR 0,92; 95% CI, 0,74 a 1,13; $p = 0,42$).

De modo que, en pacientes con FA, el estudio ARISTOTLE demostró que apixabán fue significativamente superior a warfarina para prevenir el ACV o la embolia

sistémica, con una reducción significativa del sangrado y reducción de la mortalidad total.

Rivaroxabán (98)

El rivaroxabán es el único ACO de administración una vez al día. Al igual que en los anteriores, su perfil farmacológico clínico predecible elimina la necesidad de monitoreo habitual de la coagulación. La dosis de rivaroxabán para la prevención de ACV en FA es de 20 mg una vez al día, y 15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal (Cl Cr 15-49 ml/min). Se debe utilizar con precaución en pacientes con Cl Cr entre 15-29 ml/min y está contraindicado en Cl Cr < 15 ml/min.

Posee un rápido inicio de acción (pico plasmático: 2-4 horas), una vida media de 5-13 horas. Su metabolismo es dual: 1/3 de la droga se elimina en forma intacta a través del riñón y 2/3 se metabolizan en el hígado.

El rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo clínico elevado de sangrado.

Esta droga fue evaluada en el estudio clínico ROCKET-AF aleatorizado, doble ciego, doble simulación, conducido por eventos, que comparó rivaroxabán con warfarina en pacientes con FA no valvular y riesgo moderado a elevado de ACV. Se evaluaron 14.264 pacientes en dos grupos (rivaroxabán 20 mg/día o 15 mg/día en los pacientes con insuficiencia renal moderada, o warfarina en dosis ajustada para obtener un RIN 2-3) y se decidió analizar los resultados por protocolo (por tratamiento recibido) en lugar del análisis tradicional por intención de tratar. La tasa de eventos primarios en cuanto a eficacia (ACV y embolia sistémica) fue de 1,7%/año en el grupo rivaroxabán y 2,2%/año en el grupo warfarina (HR 0,79; CI 95%, 0,66-0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad). Las tasas de sangrado fueron similares en ambas ramas, con una reducción significativa en relación a los sangrados graves, rama rivaroxabán en hemorragia intracraneal (0,5% vs. 0,7%, $p = 0,02$) y sangrado fatal (0,2% vs. 0,5%, $p = 0,003$). La tasa de hemorragia gastrointestinal fue mayor con rivaroxabán (3,2% vs. 2,2%; $p < 0,001$). Las tasas de muerte fueron para rivaroxabán de 1,9%/año y para warfarina de 2,2%/año (HR 0,85; CI 95%, 0,70-1,02; $p = 0,07$).

El estudio ROCKET-AF demostró que el rivaroxabán fue no inferior en comparación con warfarina. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a los sangrados mayores, aunque los sangrados intracraneales y fatales ocurrieron con menor frecuencia en la rama rivaroxabán. No se observó incremento de la tasa de infarto de miocardio, muerte vascular y mortalidad por cualquier causa en comparación con warfarina. No hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por drogas.

Comentarios generales

La aparición de estos nuevos anticoagulantes brinda alternativas terapéuticas para la prevención de la tromboembolia, escenario en el que se han utilizado

solamente AVK durante décadas. En los estudios clínicos mencionados estas drogas (en 2 tomas diarias para dabigatrán y apixabán; en 1 toma diaria para rivaroxabán) demostraron ser no inferiores o incluso superiores a la warfarina. Una ventaja evidente que brindan los nuevos anticoagulantes es que no requieren controles periódicos de coagulación. La no necesidad de realizar estos controles puede impedir la identificación de momentos con menor efecto anticoagulante debido a eventuales olvidos de dosis. El efecto que pudiera tener el olvido de una toma es incierto. En este sentido, en el estudio ROCKET-AF se observó un aumento de la incidencia de ACV al suspender el fármaco.

Por otra parte, existen pocas comunicaciones acerca de la reversión del efecto anticoagulante de los nuevos fármacos ante una emergencia por sangrado grave. La administración de complejo de factores protrombóticos parece corregir el estado de coagulación en pacientes tratados con rivaroxabán, pero no con dabigatrán. (99) Dado que la información disponible proviene de pacientes seleccionados incluidos en ensayos clínicos, será interesante analizar datos de registros poblacionales. Finalmente, el elevado costo de estos tratamientos en comparación con los AVK puede limitar que accedan a ellos los sectores de menos recursos.

Recomendaciones

CLASE I

1. **La indicación del tratamiento antitrombótico se debe realizar de acuerdo a la evaluación del riesgo absoluto de ACV/tromboembolia y de sangrado en cada paciente con FA. (Nivel de evidencia A).**
2. **La indicación del tratamiento antitrombótico debe seguir los mismos criterios independientemente del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente). (Nivel de evidencia B).**
3. **Se debe utilizar el mismo tratamiento antitrombótico en pacientes con AA que con FA. (Nivel de evidencia C).**
4. **Se debe utilizar el sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASc como medida de evaluación del riesgo de ACV en la FA no valvular. Como alternativa puede utilizarse el sistema de puntuación CHADS₂. (Nivel de evidencia B).**
5. **En pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , se debe indicar ACO crónica con AVK en régimen de dosis ajustada para alcanzar un intervalo de RIN 2-3 (objetivo 2,5), excepto cuando esté contraindicado. (Nivel de evidencia A).**
6. **En pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASc = 1 se debe indicar ACO o tratamiento antiagregante (preferentemente la combinación aspirina 75-100 mg y clopidogrel 75 mg/día o secundariamente aspirina 75-325 mg/día). Debe exceptuarse de esta recomendación a las mujeres < 65 años, sin otro factor de riesgo. (Nivel de evidencia B).**

7. **En pacientes con puntuación = 0 NO se debe dar tratamiento antitrombótico o dar aspirina 75 a 325 mg diarios. (Nivel de evidencia B).**
8. **Los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa son una alternativa válida a los AVK, excepto cuando estén contraindicados. (Nivel de evidencia A).**
9. **En pacientes con FA y valvulopatía significativa o válvulas mecánicas, se debe realizar anticoagulación con AVK, con un RIN entre 2 y 3. (Nivel de evidencia B). (100, 101)**

CLASE IIa

1. **En pacientes con indicación pero que rechazan la terapia anticoagulante, se debe considerar el tratamiento antiagregante, preferentemente con la combinación aspirina 75-100 mg y clopidogrel 75 mg/día o secundariamente con aspirina 75-325 mg/día. (Nivel de evidencia B).**

Riesgo hemorrágico

La hemorragia es el efecto secundario principal de los ACO. En general, las publicaciones tienen diferente definición de los tres tipos de sangrado: mayor, no mayor clínicamente significativo y menor. Asimismo, en su gran mayoría, los pacientes más proclives a sangrar como los añosos y con numerosas comorbilidades o antecedentes hemorrágicos, están poco representados en los estudios controlados.

La incidencia anual de sangrado mayor en FA con tratamiento anticoagulante varía ampliamente, entre 1,3% y 7,2% por año. Frecuentemente se manifiesta en forma precoz en el curso de la anticoagulación. Se estima que los ACO aumentan el riesgo de sangrado mayor en 0,3% a 0,5%/año y el de hemorragia intracraneana (causa principal de muerte y discapacidad permanente por anticoagulación) en 0,2% anual, respecto de los controles. El riesgo de hemorragia por ACO en FA es casi siempre 5 a 8 veces menor que el riesgo de embolia cerebral. (102, 103)

Entre los factores de riesgo hemorrágico están los antecedentes de sangrado y la edad. La insuficiencia renal y la presencia de cáncer se consideran las comorbilidades más importantes para producir sangrado. El excesivo efecto antitrombótico de los dicumarínicos (RIN > 3 o RIN 2-3 más antiagregación) es un factor de riesgo reconocido, aunque el 20% de los sangrados mayores ocurrieron con RIN < 2, en una serie italiana de clínicas de anticoagulación. (104)

En las últimas dos décadas se han creado sistemas de puntuación que han tomado algunos de los parámetros asociados a mayor riesgo de sangrado. No existen estudios prospectivos que evalúen el impacto del empleo de dichos sistemas en la decisión de anticoagular o en la efectiva reducción de la complicación hemorrágica. (105, 106)

La Tabla 3 muestra las diferencias de sangrado según puntuación de riesgo en HAS-BLED. Se debe remarcar que la mayoría de los pacientes incluidos son de bajo riesgo.

Tabla 3. Puntuación de riesgo de sangrado HAS-BLED

Letra	Característica clínica	Puntaje
H	Hipertensión sistólica > 160	1
A	Anormal función renal y/o hepática	1 o 2 si ambas
S	Stroke ACV	1
B	Sangrado previo	1
L	Labilidad en el RIN	1
E	Edad > 65	1
D	Drogas (AINEs) y/o alcohol	1 o 2 si ambas

	0	1	2	3	4	5	Total
n	798	1.286	744	187	46	8	3.071
# sangrados	9	13	14	7	4	1	48
Sangrado % pacientes	1,1	1,0	1,9	3,7	8,7	12,5	1,6

Recomendaciones

CLASE IIa

1. Es razonable considerar el sistema de puntuación HAS-BLED (hipertensión, función renal o hepática anormales, ACV, historia de sangrado o predisposición, RIN lábil, edad avanzada [> 65 años], consumo concomitante de drogas/alcohol) para calcular el riesgo de sangrado, teniendo en cuenta que un valor ≥ 3 indica riesgo elevado tanto para ACO como para aspirina. (Nivel de evidencia B).

Control del tratamiento antitrombótico

Los pacientes anticoagulados con AVK de uso corriente en nuestro medio (warfarina y acenocumarol), son controlados con el RIN (Razón Internacional Normalizada). El RIN óptimo es entre 2 y 3, para evitar el aumento del riesgo embólico con niveles menores a 2 y el hemorrágico con niveles mayores a 3.

Lograr esta estrecha ventana terapéutica requiere controles de alta calidad que garanticen que el paciente se encuentre en esta ventana terapéutica en más del 60% de sus controles, lo que se conoce como tiempo en rango terapéutico (TRT). La frecuencia del monitoreo depende de la adhesión del paciente al tratamiento anticoagulante, variaciones en el estado de salud, medicaciones asociadas, cambios de la dieta, entre otros. Estudios realizados en pacientes estables demuestran que es seguro el control con intervalos de hasta 12 semanas. Hay que remarcar que los nuevos ACO no requieren este tipo de control. (107, 108)

El automonitoreo del tratamiento anticoagulante con dicumarínicos es una opción válida para pacientes con capacidad cognitiva adecuada y entrenados para ello por personal médico o paramédico. (109)

10. MÉTODOS NO FARMACOLÓGICOS PARA PREVENIR LA TROMBOEMBOLIA

De los ACV que desarrollan estos pacientes, más del 87% son tromboembólicos y más del 90% de los trombos se originan en la OI.

Los ACO no siempre son bien tolerados. Aproximadamente un 20% de los pacientes con indicación para recibir estas drogas presentan contraindicaciones relativas o absolutas. Además, los pacientes ancianos (mayores de 80 años) son más susceptibles a complicaciones tromboembólicas como así también a sangrados relacionados con la anticoagulación, lo que hace difícil el manejo.

Las guías de manejo de la enfermedad valvular recomiendan la amputación de la OI en la cirugía de la válvula mitral para reducir el riesgo de ACV. (110-113) Como alternativa a la amputación quirúrgica, diversas técnicas en desarrollo intentan la eliminación de la OI por vía transcatóter o transepicárdica. (114-121)

Los dispositivos para oclusión percutánea de la OI fueron diseñados para prevenir la embolización de los trombos allí formados. Consisten en membranas expandibles de diferentes tamaños para alcanzar la oclusión completa de la OI. La colocación exitosa del dispositivo se alcanza en aproximadamente el 90% de los pacientes. Las complicaciones graves, aunque son poco frecuentes, consisten en embolización del dispositivo, taponamiento, ACV y muerte. El seguimiento a largo plazo del ensayo PROTECT-AF mostró, en contraste con el análisis de seguimiento a corto plazo, que la oclusión de la OI con el dispositivo Watchman es superior a la warfarina en lo que respecta a mortalidad total (RR 0,66; IC 95% 0,45-0,98), mortalidad cardiovascular (RR 0,40; IC 95% 0,21-0,72) y ACV hemorrágico (RR 0,15; IC 95% 0,03-0,40) en pacientes con FA no valvular y factores de riesgo de ACV. (122)

La indicación del implante de estos dispositivos es en la actualidad en aquellos pacientes que presentan FA, puntuación de CHADS2 de 2 o mayor y cuya anticoagulación sea de difícil manejo.

Recomendaciones

CLASE IIa

1. La amputación de la OI durante la cirugía de reemplazo de la valvula mitral es razonable en aquellos pacientes con FA y puntuación ³ 2 y contraindicación para recibir ACO. (Nivel de evidencia B).
2. La oclusión percutánea mediante un dispositivo de la OI es razonable en aquellos pacientes con FA y puntuación ≥ 2 y contraindicación para recibir ACO. (Nivel de evidencia B).

11. ANTICOAGULACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

Intervenciones quirúrgicas

La necesidad de realizar una cirugía o intervención que implique riesgo de sangrado es una situación frecuente en pacientes anticoagulados por FA. El manejo debe basarse en el riesgo hemorrágico de la intervención y el riesgo tromboembólico del paciente. Las estrategias habitualmente recomendadas incluyen la suspensión transitoria del anticoagulante sin utilizar heparinas (pacientes de bajo riesgo tromboembólico o que reciben antitrombóticos o antiXa) y la realización de “puente” con heparina para evitar períodos prolongados de ausencia de ACO (pacientes de alto riesgo tromboembólico) en pacientes que reciben AVK. (123)

A la hora de implantar/recambiar un marcapasos/CDI en pacientes tratados con AVK y con elevado riesgo tromboembólico algunos grupos prefieren realizar la intervención bajo anticoagulación en rango con buenos resultados iniciales. (124-126)

En cualquier caso, el momento del reinicio de la ACO dependerá del balance entre el riesgo tromboembólico y riesgo hemorrágico de cada paciente y de la intervención quirúrgica en particular.

Recomendaciones

CLASE I

1. El manejo de la ACO debe basarse en el riesgo hemorrágico de la intervención y el riesgo tromboembólico del paciente. (Nivel de evidencia C).
2. En aquellos pacientes que deban intervenir quirúrgicamente de urgencia, la ACO debe interrumpirse y habitualmente revertirse con las medidas específicas para cada fármaco anticoagulante. (Nivel de evidencia C).

CLASE IIa

1. En pacientes de *bajo riesgo tromboembólico* que sean intervenidos quirúrgicamente o sometidos a algún procedimiento que implique riesgo de sangrado en forma programada es

razonable considerar la interrupción de la ACO (cinco vidas medias) sin realizar “puente” con heparina. (Nivel de evidencia C).

2. En pacientes con *alto riesgo tromboembólico* que sean intervenidos quirúrgicamente en forma programada es razonable considerar la utilización de heparina (HNF o HBPM) a modo de “puente” luego de la suspensión de los AVK. En caso de tratamiento con dabigatrán, este debe suspenderse 24 horas antes (Cl Cr > 50 ml/min) o 2-5 días antes (Cl Cr < 50 ml/min) de la cirugía. Para el caso de anticoagulación con rivaroxabán y apixabán el período de suspensión debe ser de 24 horas, basado en la información de vida media de las drogas. (Nivel de evidencia C).

Ablación de venas pulmonares

El daño endotelial que genera la aplicación de radiofrecuencia, la presencia prolongada de catéteres y vainas en AI y la pérdida de la patada auricular a causa del atontamiento auricular (que puede prolongarse semanas e incluso meses tras la ablación) son factores protrombóticos vinculados al procedimiento. La anticoagulación contribuye a algunas de las complicaciones relacionadas a la ablación con radiofrecuencia (ARF) como el derrame pericárdico y las complicaciones del sitio de punción. Por todo esto, se requiere un manejo cuidadoso de la anticoagulación antes, durante y después de la ablación por radiofrecuencia de FA. (127)

Recomendaciones

Preablación

CLASE IIa

1. Es razonable indicar 3 semanas de ACO. Se sugiere además realizar ETE para descartar trombos. (Nivel de evidencia C).
2. En pacientes anticoagulados con AVK es razonable suspender el ACO y realizar puente con heparina (HBPM o HNF) antes y después de la ablación. (Nivel de evidencia C).
3. Es razonable realizar la ablación en pacientes que están anticoagulados con AVK en rango (sin puente) cuando se dispone de eco intracardíaco o ETE para guiar la punción transeptal. (Nivel de evidencia B).

Intraablación

CLASE I

1. Debe administrarse heparina antes o inmediatamente después de la punción transeptal con el objetivo de mantener un ACT entre 300 y 400 seg. (Nivel de evidencia C).

Posablación

CLASE IIa

1. Es razonable reiniciar la ACO dentro de las 12 hs posablación de FA (utilizando puente

- con HBPM en aquellos que reiniciarán AVK). (Nivel de evidencia C).
2. Los inhibidores directos de la trombina o factor Xa son una alternativa válida para la anticoagulación posablación. (Nivel de evidencia C).
 3. Es razonable mantener los ACO al menos 2 meses después de la ablación. (Nivel de evidencia C).
 4. La decisión de continuar o suspender los ACO pasados los 2 meses de la ACFA debe basarse en el perfil de riesgo tromboembólico del paciente y no en la presencia o tipo de FA. (Nivel de evidencia C).

Enfermedad coronaria

La prevalencia de hemorragias mayores con el tratamiento de triple esquema (AVK, aspirina y clopidogrel) es del 2,6% al 4,6% a los 30 días y aumenta hasta un 7,4%-10,3% a los 12 meses. Por lo tanto, el triple esquema tiene un balance riesgo-beneficio aceptable siempre que se aplique por un período corto después de un síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea y que el riesgo de sangrado sea bajo. En pacientes con enfermedad vascular estable podría considerarse monoterapia con AVK y no asociar un tratamiento antiplaquetario concomitante. El uso de AVK para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria pareciera ser al menos tan eficaz como la aspirina. (128)

Recomendaciones

CLASE IIb

1. Luego de una angioplastia coronaria (ATC) electiva, el triple esquema (AVK + AAS + clopidogrel) puede considerarse durante al menos 1 a 3 meses luego de implante de *stent* convencional o 6 meses luego de implante de *stent* liberador de drogas. Pasado este período, se recomienda utilizar solamente AVK + un antiplaquetario (AAS o clopidogrel) hasta completar 12 meses. (Nivel de evidencia C).

Cardioversión eléctrica

Los pacientes con FA y/o AA sometidos a cardioversión (farmacológica o eléctrica) pueden presentar fenómenos cardioembólicos, con morbilidad elevada.

El riesgo de formación de trombos endocavitarios prerreversión y posreversión se vincula tanto con la duración de la arritmia (> 48 horas) como con la puntuación tromboembólica individual.

Recomendaciones

Cardioversión de FA/AA con inestabilidad hemodinámica y duración < 48 hs

CLASE I

1. Debe administrarse heparina ajustada a peso (heparina no fraccionada IV o heparinas de bajo peso molecular SC) previa a la cardiover-

sión y luego ACO al menos 4 semanas. (Nivel de evidencia B). (129)

CLASE IIb

1. En pacientes con FA con duración claramente < 48 horas y sin factores de riesgo tromboembólico puede evitarse la ACO poscardioversión. (Nivel de evidencia C).

Cardioversión programada de FA/AA (de ≥ 48 horas de duración y/o duración incierta)

Pre cardioversión

CLASE I

1. Se debe indicar ACO al menos 3 semanas. (Nivel Evidencia B). (129)
2. Se puede realizar un ETE como alternativa a la ACO. (Nivel de evidencia B). (36)

Postcardioversión

CLASE I

1. Se debe realizar ACO al menos 4 semanas con AVK (mantener RIN 2-3). (Nivel de evidencia B). (129)

CLASE IIa

1. Es razonable la ACO al menos 4 semanas con otros ACO (antiXa o antitrombina). (Nivel de evidencia B).
2. Luego es razonable continuar según perfil de riesgo (CHADS₂/CHA₂DS₂Vasc). (Nivel de evidencia B). (82, 93, 129)

12. FIBRILACIÓN AURICULAR EN POBLACIONES ESPECIALES

12.1 - Cardiopatía isquémica

La FA como complicación de los síndromes coronarios agudos tiene una incidencia entre el 6,8% y el 21% en la era trombolítica siendo la población añosa la más afectada. (130) La presencia de FA en este contexto empeora el flujo coronario debido a la alta frecuencia, lo cual puede deteriorar la función ventricular.

Está asociada con alta mortalidad, en parte por ser expresión de insuficiencia cardíaca, aumento de las presiones de llenado y sobrecarga de volumen. También se asociaría a la aparición de arritmia ventricular grave debida a isquemia, o por activación del sistema nervioso simpático.

En los últimos 30 años, el advenimiento de las estrategias de reperfusión con agentes fibrinolíticos y ATC primaria, sumado al uso concomitante de drogas como los β-bloqueantes, los IECA, ARA-II y antialdosterónicos, ha modificado también la incidencia de las complicaciones del IAM.

Entre 1990 y 1997, la incidencia de FA complicando el IAM disminuyó del 18% al 11%, probablemente debido a un tratamiento más extendido con fibrinolíticos. La mayor utilización de la ATC primaria como estrategia de reperfusión ha colaborado también en la declinación de la incidencia de FA en el IAM.

El uso de IECA y ARA-II y β -bloqueantes ha demostrado previamente la reducción de FA en diferentes enfermedades cardiovasculares y también se aplica esta observación a pacientes con enfermedad coronaria. (25, 43)

Los predictores de desarrollo de FA en el IAM incluyen: edad avanzada, presencia de IC, alta FC de ingreso y disfunción ventricular izquierda.

Respecto al pronóstico, la FA en la población general ha demostrado estar asociada a un aumento de la morbilidad. Sin embargo, esto podría relacionarse a las comorbilidades asociadas a la FA, dado que, por ejemplo, la FA solitaria no tiene peor pronóstico.

En pacientes con IAM, la FA es una variable con valor pronóstico independiente para mortalidad intrahospitalaria y en el seguimiento alejado.

Recomendaciones

CLASE I

1. **Se debe realizar CVE inmediata en pacientes con isquemia intratable y/o grave compromiso hemodinámico secundario a FA de alta respuesta ventricular. (Nivel de evidencia C).**
2. **Se debe administrar β -bloqueantes para disminuir la FC en pacientes con síndrome coronario agudo y FA. (Nivel de evidencia C).**

CLASE IIa

1. **Es razonable indicar antagonistas cálcicos no dihidropiridínicos tipo diltiazem y verapamilo para bajar la frecuencia de respuesta ventricular de la FA en pacientes con síndrome coronario agudo, sin signos clínicos de IC. (Nivel de evidencia C).**

CLASE III

1. **No debe administrarse flecainida o propafenona a pacientes con FA asociada a síndrome coronario agudo. (Nivel de evidencia B).**

12.2 - Insuficiencia cardíaca

En los pacientes con insuficiencia cardíaca y FA se deben identificar y corregir los factores precipitantes potenciales y las comorbilidades asociadas, así como optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

No se ha demostrado que la estrategia de control del ritmo sea superior al control de la frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca y FA, posiblemente debido a la dificultad para mantener el ritmo sinusal en estos pacientes. (131, 132)

En la mayoría de los enfermos con insuficiencia cardíaca y FA, la alta respuesta ventricular es más importante para el desarrollo de síntomas que la pérdida de la contribución auricular, por lo cual el control de frecuencia es el tratamiento de elección en primera instancia.

Los β -bloqueantes son la primera opción para el control de frecuencia, ya que son superiores a la digoxina durante el ejercicio. Además los β -bloqueantes

tienen un efecto favorable sobre el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica disminuida, requiriendo especial atención la dosis inicial utilizada en pacientes descompensados o en clase funcional III-IV. Sin embargo, la combinación de digoxina y un β -bloqueante puede ser más eficaz que un único fármaco para controlar la FC. (133, 134) El tratamiento con β -bloqueantes, solo o combinado con digoxina, se ha asociado a menores tasas de mortalidad comparadas con el tratamiento con digoxina sola. (135) En aquellos pacientes que no toleren o no puedan recibir β -bloqueantes, la amiodarona es una alternativa útil para el control de frecuencia, aunque se destaca por ser la droga recomendada para el control de ritmo en la insuficiencia cardíaca con función sistólica disminuida. (136, 137)

Los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) pueden utilizarse para el control de frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (138) y están contraindicados cuando esta última está disminuida, dado que puede empeorarla e incluso aumentar la mortalidad. (139)

El control del ritmo mediante ACFA o de la FC mediante ablación del nodo AV y consecuente implante de marcapasos definitivo debe considerarse en situaciones especiales (véanse indicaciones de ablación).

Recomendaciones

CLASE I

1. **Se debe utilizar β -bloqueantes como tratamiento para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI disminuida. (Nivel de Evidencia A).**
2. **Cuando la monoterapia sea inadecuada para el control de la frecuencia ventricular se debe agregar digoxina. (Nivel de evidencia B).**
3. **En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y FEVI disminuida se debe realizar cardioversión eléctrica. (Nivel de evidencia B).**
4. **En pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI disminuida se debe utilizar amiodarona para el mantenimiento del ritmo sinusal. (Nivel de evidencia C).**

CLASE IIB

1. **En pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI preservada es razonable utilizar bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos cuando los β -bloqueantes estén contraindicados o presenten efectos adversos. (Nivel de evidencia C).**

CLASE III

1. **No deben utilizarse bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI disminuida. (Nivel de evidencia C).**

12.3 - Miocardiopatía hipertrófica

La Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) es la miocardiopatía primaria genética más frecuente. Se observa en 1 caso cada 500 nacimientos. (140-142)

La FA es la arritmia crónica más frecuente y está asociada en forma independiente a la insuficiencia cardíaca progresiva, mayor mortalidad por falla cardíaca y a la embolia cerebral, lo que justifica estrategias terapéuticas agresivas. La FA paroxística o crónica se presentan en el 20% al 25% de los pacientes y están en relación con el tamaño de la AI y con la edad. Habitualmente la aparición de FA en estos pacientes tiene repercusión hemodinámica, debido a la pérdida de la contracción auricular asociada a la disfunción diastólica ventricular típica de esta enfermedad.

La amiodarona es la droga que se considera más efectiva para la reversión y el mantenimiento del ritmo sinusal. En algunos pacientes sintomáticos y refractarios o con toxicidad a este fármaco es razonable realizar una ablación por radiofrecuencia. (25, 143, 144)

Recomendaciones

CLASE I

1. **En pacientes con MCH y FA se debe indicar anticoagulación oral, independientemente de la puntuación de riesgo. (Nivel de evidencia B).**
2. **En pacientes con MCH y FA aguda se debe restablecer el ritmo sinusal mediante una cardioversión eléctrica o farmacológica. (Nivel de evidencia B).**

CLASE IIa

1. **Es razonable utilizar amiodarona para la reversión y el mantenimiento del ritmo sinusal. (Nivel de evidencia C).**
2. **La ablación por radiofrecuencia es razonable en los pacientes sintomáticos y refractarios o con toxicidad a la amiodarona. (Nivel de evidencia C).**
3. **El procedimiento de Maze (más cierre de la OI) es razonable intentarlo concomitantemente con la miectomía septal en pacientes con FA refractaria. (Nivel de evidencia C).**

12.4 - Miocardiopatía no compactada

La miocardiopatía no compactada (MNC) se caracteriza por presentar un miocardio con dos capas, una epicárdica adelgazada y una endocárdica engrosada con trabéculas prominentes y profundos recesos intraventriculares en comunicación con la cavidad ventricular. Su evolución natural incluye: insuficiencia cardíaca (IC), arritmias, muerte súbita y embolias sistémicas. (145-148)

En pacientes con MNC y FA paroxística, persistente o crónica, está indicada la anticoagulación en todos los casos. (146, 147)

La MNC favorece el desarrollo de FA, por dilatación de la AI y presencia de IC. El control de la FC mejora la sintomatología, aunque algunos pacientes requieren el control del ritmo.

Recomendaciones

CLASE I

1. **Se debe indicar anticoagulación oral a todos los pacientes con MNC y FA. (Nivel de evidencia C).**
2. **El control de la FC con β -bloqueantes y/o digital debe realizarse en los casos de FA de alta respuesta ventricular. (Nivel de evidencia C).**

CLASE IIa

1. **El tratamiento con amiodarona es razonable en pacientes con MNC y FA. (Nivel de evidencia B).**
2. **La ablación por radiofrecuencia de la FA es razonable en pacientes con MNC con síntomas refractarios o que tienen contraindicación para recibir fármacos antiarrítmicos. (Nivel de evidencia C).**

CLASE III

1. **En pacientes con MNC no deben utilizarse otros fármacos antiarrítmicos como el sotalol, la flecainida y la propafenona. (Nivel de evidencia C).**

12.5 - Ancianos

Debido a que la mayoría de los estudios de investigación clínica incluyen pacientes de hasta 75 años, definimos como ancianos a los mayores de esta edad.

La prevalencia de FA es de 10% a los 80 años y de 18% en mayores de 85 años. En atención primaria, el estudio Screening for AF in the Elderly (SAFE) ha encontrado que la búsqueda oportunista por el médico de cabecera, seguida de un ECG cuando el pulso es irregular, es igual de efectiva que la búsqueda sistemática mediante ECG. (149)

Los estudios Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA) y Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF (WASPO) han demostrado que los AVK (objetivo RIN 2-3) son superiores a la aspirina para reducir los eventos tromboembólicos sin diferencias en el riesgo de hemorragias mayores entre warfarina y aspirina. (95) De los componentes individuales del sistema de puntuación CHADS₂, la edad ≥ 75 años conlleva un peor pronóstico de ACV y muerte, por encima de la hipertensión, la diabetes mellitus o la insuficiencia cardíaca. (150)

En consecuencia, la indicación de AVK en ancianos es clara, a menos que el riesgo de sangrado sea demasiado alto. (82, 83, 95, 105, 151) Por el contrario, el efecto beneficioso del tratamiento antiplaquetario disminuye con la edad y deja de ser evidente a los 77 años. (95)

Muchos episodios de FA terminan espontáneamente en las primeras horas o en días.

La cardioversión eléctrica se utiliza poco en ancianos debido a que a menudo es difícil mantener el ritmo sinusal. (152)

La tasa de cardioversión con amiodarona puede alcanzar hasta un 80% y resulta una alternativa segura en pacientes ancianos o con cardiopatía estructural. (31, 153, 154)

Para el control de la frecuencia son efectivos los β -bloqueantes y los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos. Los β -bloqueantes se pueden utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En pacientes seleccionados puede utilizarse amiodarona, sobre todo en aquellos con función ventricular izquierda gravemente deprimida.

Recomendaciones

CLASE I

1. **Se debe efectuar una búsqueda sistemática mediante examen físico y realización de ECG en caso de pulso irregular en todos los pacientes mayores de 75 años que acudan a consulta. (Nivel de evidencia B).**
2. **La anticoagulación con AVK reduce el riesgo de ACV isquémico en pacientes mayores de 75 años, con un riesgo de sangrado mayor discretamente elevado. (Nivel de evidencia A).**
3. **En pacientes con FA de comienzo reciente (< 48 horas) y cardiopatía estructural, se debe administrar amiodarona IV. o realizar CVE. (Nivel de evidencia B).**

12.6 - Diabetes mellitus

La diabetes y la FA con frecuencia coexisten. La presencia de diabetes confiere un pronóstico adverso a la FA, con un aumento del riesgo de muerte cardiovascular y de un mayor número de eventos cardiovasculares. Un enfoque en este contexto debería incluir el control de factores de riesgo (presión arterial, tratamiento con estatinas, etc.).

La importancia de la diabetes se reconoce en cada uno de los principales esquemas de estratificación de riesgos de ACV y se recomienda el tratamiento anti-trombótico en los sujetos diabéticos.

Recomendaciones

CLASE I

1. **En los pacientes con FA y diabetes se recomienda realizar una evaluación completa y un manejo de todos los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la presión arterial, lípidos, etc. (Nivel de evidencia C).**

12.7 - Enfermedad pulmonar

La FA es frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y tiene implicancias pronósticas adversas durante las reagudizaciones asociadas con hipoxia. Es fundamental el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente y la corrección del desequilibrio metabólico para incrementar la eficacia del tratamiento antiarrítmico.

El AA frecuentemente se presenta en estos pacientes asociado o no a FA, al igual que la taquicardia auricular multifocal, debiéndose diferenciar de la FA.

Los fármacos que se usan para aliviar las crisis, especialmente la teofilina y los agonistas β -adrenérgicos, pueden precipitar la FA, y en esta situación puede ser difícil controlar la frecuencia ventricular. Los β -bloqueantes no selectivos, el sotalol y la propafenona generalmente están contraindicados en pacientes con broncoespasmo, prefiriéndose los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos.

Los β -bloqueantes selectivos de tipo β_1 (como el bisoprolol), en pequeñas dosis, suelen ser bien tolerados. Se puede considerar la CVE en pacientes hemodinámicamente inestables. En los casos resistentes, puede ser necesaria la ablación del nodo auriculoventricular y la estimulación ventricular definitiva para controlar la frecuencia. (81, 155)

El vernakalant ha demostrado ser más eficaz que la amiodarona en la reversión de FA en pacientes sin cardiopatía, sin efectos adversos respiratorios, por lo que podría ser una alternativa en estos pacientes. (30)

Recomendaciones

CLASE IIA

1. **Es razonable utilizar antagonistas cálcicos no dihidropiridínicos para el control de la respuesta ventricular en pacientes con enfermedad pulmonar y FA. (Nivel de evidencia C).**
2. **Es razonable utilizar vernakalant (en ausencia de cardiopatía) y amiodarona IV para la reversión farmacológica de la FA en pacientes con enfermedad pulmonar. (Nivel de evidencia C).**

12.8 - Deportistas

La FA es más frecuente en deportistas que en no deportistas (156) y se observa habitualmente a mediana edad más que en jóvenes. (157-159) Existen diferencias en su presentación clínica y tratamiento comparada con la población general.

La FA en atletas es variable dependiendo de los años de entrenamiento, tipo de práctica deportiva, duración e intensidad de la actividad física y presenta una curva de incidencia en forma de U. Esto puede indicar que los efectos antiarrítmicos positivos de la actividad se pierden parcialmente cuando el ejercicio es demasiado vigoroso. (156, 159-164)

La FA aislada en el atleta es generalmente benigna. Los datos sobre mortalidad en atletas con FA hasta el momento son escasos e inconsistentes.

No hay datos actuales sobre raza, género y riesgo de FA en relación a prácticas deportivas, pero los hombres parecen ser más propensos a desarrollar FA que las mujeres.

Fisiopatología de la FA en deportistas

El mecanismo es multifactorial.

Cambios anatómicos: Hay una adaptación estructural a la sobrecarga de presión y volumen, fundamentalmente en deportes de resistencia que generan

gran aumento de la precarga, agrandamiento auricular y cambios en el equilibrio del colágeno. (165-167)

Sistema nervioso autónomo: La hiperactivación combinada (simpática y parasimpática) puede tener efectos proarrítmicos. (168) El aumento del tono vagal acorta los períodos refractarios, aumenta su dispersión, generando mecanismos de reentrada que facilitarían la aparición de FA. (10)

En el estudio GIRAFA se observa que el 70% de los pacientes con FA aislada tenían FA de origen vagal. (164)

Marcadores inflamatorios: La elevación de la proteína C reactiva se asocia con aumento del riesgo de desarrollar FA. La práctica de ejercicio moderado reduce los marcadores inflamatorios, mientras que los ejercicios de resistencia de alta intensidad pueden producir una respuesta inflamatoria sostenida. (169, 170)

Alteraciones hidroelectrolíticas: Se observan luego de prolongados períodos de entrenamiento vigoroso, con pérdida de hasta 2 litros de líquido corporal por hora. La recuperación inapropiada de líquidos junto con la depleción de electrolitos (potasio, sodio y magnesio) genera condiciones para desarrollar arritmias de cualquier tipo, incluida la FA. (171, 172)

Drogas estimulantes como las anfetaminas, efedrina o sustancias relacionadas que se utilizan para mejorar el rendimiento físico pueden causar FA. (173)

Presentación clínica

Suele presentarse de manera paroxística con crisis ocasionales. Puede ser manifestación de haces ocultos, síndrome de WPW, miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; debe investigarse el perfil tiroideo y descartar isquemia miocárdica, consumo de alcohol y drogas ilícitas. (174-176)

Tratamiento

Es importante reconocer los casos que son una manifestación del “síndrome de sobreentrenamiento”. En tales casos, es prudente la interrupción del entrenamiento deportivo y el control de la recurrencia de la FA. (175)

Los β -bloqueantes pueden ser mal tolerados, reducen el rendimiento deportivo y están prohibidos en algunas competencias deportivas de acuerdo a la Agencia Mundial Antidoping. (177)

La flecainida y la propafenona son útiles para prevenir la FA paroxística sin cardiopatía estructural o para la reversión aguda (manejo de tipo pastilla de bolsillo), aunque hay riesgos de eventos proarrítmicos por hipertensión adrenérgica en deportes competitivos. La amiodarona muestra mayor eficacia para la prevención, pero debe ser utilizada con precaución por sus efectos secundarios a largo plazo. (136)

Independientemente del tipo de estrategia utilizada, control del ritmo o frecuencia, la indicación de anticoagulación se basa en los factores de riesgo de ACV. En atletas jóvenes sin cardiopatía estructural, el riesgo de tromboembolia sin anticoagulación es bajo.

La CVE guarda las mismas indicaciones que para la población general.

Hay datos que muestran eficacia de la ACFA aislada en el atleta. (136, 178, 179)

Recomendaciones

CLASE IIa

1. Es razonable que atletas con FA asintomática, sin cardiopatía, con una frecuencia ventricular que aumenta y disminuye adecuadamente, en relación con el nivel de actividad, reciban o no drogas que bloquean el nodo AV (comparable con una respuesta sinusal), puedan participar en cualquier competencia deportiva competitiva. El uso de β -bloqueantes está prohibido en algunos deportes competitivos. (Nivel de evidencia C).
2. Es razonable que atletas con FA, cardiopatía y con una frecuencia ventricular comparable a una apropiada taquicardia sinusal durante la actividad física, reciban o no tratamiento con drogas que bloquean el nodo AV, puedan participar en deportes teniendo en cuenta las limitaciones de su cardiopatía. (Nivel de evidencia C).
3. Es razonable que atletas que requieren anticoagulación no participen en actividades deportivas con peligro de colisión física. (Nivel de evidencia C).
4. Cuando se utiliza un tratamiento de tipo “pastilla en el bolsillo” con bloqueantes de los canales de sodio, es razonable una interrupción de la actividad deportiva mientras persista la arritmia y hasta que hayan transcurrido 1-2 vidas medias del fármaco antiarrítmico. (Nivel de evidencia C).
5. Es razonable interrumpir el entrenamiento deportivo para control de la recurrencia de FA en los casos que son una manifestación del “síndrome de sobreentrenamiento físico”. (Nivel de Evidencia C).
6. Es razonable realizar ablación de la FA para prevenir la FA recurrente sintomática en atletas. (Nivel de evidencia C).
7. Es razonable que atletas sin cardiopatía en quienes se eliminó la FA con técnicas de ablación o cirugía, puedan participar en todos los deportes competitivos después de 4-6 semanas sin recurrencia. (Nivel de evidencia C).

CLASE III

1. Cuando se identifique una causa secundaria de FA en un atleta (como el hipertiroidismo), este no debe seguir practicando deportes competitivos o recreativos hasta su corrección. (Nivel de evidencia C).
2. No se debe realizar actividad deportiva cuando haya síntomas de deterioro hemodinámico (por ejemplo mareo). (Nivel de Evidencia C).

12.9 - Embarazo

La FA es poco frecuente durante el embarazo en ausencia de antecedentes de FA y de enfermedad cardíaca preexistente. En pacientes con diagnóstico previo de FA, el 52% presentaron nuevos episodios durante el embarazo. Es bien tolerada en la mayoría de las pacientes sin enfermedad congénita o valvular.

Control de la frecuencia

Los β -bloqueantes atraviesan la placenta y provocan efectos adversos (retardo de crecimiento intrauterino, depresión respiratoria, bradicardia e hipoglucemia), especialmente si el tratamiento se inicia en forma precoz (12-24 semanas). (180) El atenolol durante el primer trimestre se ha asociado con retraso del crecimiento fetal.

La intoxicación digitalica materna puede generar muerte fetal. Existen datos escasos sobre la utilización de verapamilo y diltiazem, pero su uso es generalmente seguro.

Control del ritmo

La flecainida se ha utilizado sin efectos negativos. La amiodarona demostró efectos negativos fetales y solo debe administrarse en situaciones de urgencia. Todos los medicamentos deben, en lo posible, evitarse durante el período de organogénesis en el primer trimestre del embarazo.

La cardioversión eléctrica no ha generado daños fetales.

Anticoagulación

La warfarina atraviesa la placenta libremente y el feto puede sufrir efectos adversos en el 6,4% de los casos. Los antagonistas de la vitamina K pueden ser teratogénicos, pudiendo utilizarse con menor riesgo en el segundo trimestre. La heparina no fraccionada (HNF) o la heparina de bajo peso molecular (HBPM) son una alternativa durante el primer trimestre, (181) dado que no atraviesan la barrera placentaria y son útiles en pacientes de alto riesgo. (25)

Recomendaciones

CLASE I

1. **La CVE se puede realizar de forma segura en todas las etapas del embarazo, y debe realizarse en todas las pacientes que se encuentran hemodinámicamente inestables y cada vez que el riesgo de FA para la madre y el feto se considere alto. (Nivel de evidencia C).**
2. **Debe realizarse prevención de la tromboembolia durante todo el embarazo en pacientes con FA con un alto riesgo tromboembólico; la elección del agente (heparina o warfarina) debe efectuarse de acuerdo con la etapa del embarazo. (Nivel de evidencia C).**
3. **Debe administrarse una dosis oral de antagonistas de la vitamina K a partir del segundo trimestre, hasta un mes antes de la fecha de finalización de la gestación. (Nivel de evidencia B).**

4. **Debe administrarse HBPM subcutánea a dosis terapéutica ajustada al peso, durante el primer trimestre y durante el último mes de embarazo. (Nivel de evidencia B).**

CLASE IIa

1. **Cuando el control de la FC es necesario, es razonable utilizar un β -bloqueante o un antagonista de los canales de calcio no dihidropiridínico. Durante el primer trimestre del embarazo, el uso de β -bloqueantes debe ser sopesado contra el riesgo potencial negativo sobre el feto. (Nivel de evidencia C).**

CLASE IIb

1. **En pacientes hemodinámicamente estables y con corazón estructuralmente normal puede considerarse la administración de flecainida a fin de terminar la FA de reciente inicio y la CVE se considera inadecuada. (Nivel de evidencia C).**
2. **Cuando el control de la FC está indicado y los β -bloqueantes o los antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos están contraindicados, puede considerarse la administración de digoxina. (Nivel de evidencia C).**

12.10 - Hipertiroidismo

Entre el 10% y el 25% de los pacientes con hipertiroidismo tienen FA. El tratamiento se dirige fundamentalmente a restablecer el estado eutiroideo, lo cual puede asociarse a una reversión espontánea a ritmo sinusal.

Se debe normalizar la función tiroidea antes de la cardioversión para reducir el riesgo de recurrencias.

Los β -bloqueantes son efectivos para controlar la frecuencia ventricular. Como alternativa, se pueden utilizar el diltiazem y el verapamilo. (57, 182)

Se recomienda la anticoagulación oral para prevenir la embolia sistémica de acuerdo con la puntuación de riesgo tromboembólico. (86)

En la práctica es habitual encontrar hipertiroidismo después del tratamiento con amiodarona. Existen dos tipos de hipertiroidismo inducido por amiodarona: el tipo I, en el cual hay un exceso de producción de T4 y T3 inducida por yoduro, y el tipo II, en el que se produce una tiroiditis destructiva con liberación excesiva y transitoria de T4 y T3 y, posteriormente, función tiroidea reducida. La amiodarona puede continuarse cuando el hipotiroidismo se trata con éxito mediante terapia sustitutiva, pero se sugiere interrumpirla en caso de hipertiroidismo. (183-185)

Recomendaciones

CLASE I

1. **En pacientes con enfermedad tiroidea activa se debe realizar tratamiento antitrombótico basado en el riesgo individual de tromboembolia. (Nivel de evidencia I C).**

2. Se debe administrar β -bloqueantes para controlar la respuesta ventricular en pacientes con tirotoxicosis complicada con FA, excepto cuando esté contraindicado. (Nivel de evidencia C).
3. Cuando no se pueda utilizar un β -bloqueante, se debe administrar diltiazem o verapamilo para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con FA y tirotoxicosis. (Nivel de evidencia C).
4. Cuando se prefiera una estrategia de control del ritmo, se debe normalizar la función tiroidea antes de la cardioversión para minimizar el riesgo de recurrencia. (Nivel de evidencia C).

12.11 - Síndrome de Wolff-Parkinson-White

El síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) describe el patrón de preexcitación ventricular debido a la presencia de una vía accesoria, asociado a episodios de taquicardias paroxísticas.

La incidencia de FA en pacientes con WPW alcanza alrededor de un 30%. (186) La prevalencia de muerte súbita debida a episodios de FA que degeneran en FV varía entre 0,15% y 0,39% pero puede alcanzar hasta 2,2% en individuos sintomáticos. (187-189)

Las características asociadas con mayor riesgo de taquicardia ventricular (TV) y fibrilación ventricular (FV) en individuos con preexcitación ventricular son: 1) intervalo R-R de latidos preexcitados < 250 msec durante la FA, 2) presencia de múltiples vías accesorias, 3) taquicardia reciprocante AV, 4) historia de síncope. (190-192)

El éxito de la ablación por catéter es de 95% y la mayoría de los pacientes no repiten la FA en el seguimiento.

Recomendaciones

CLASE I

1. Se debe realizar ablación por catéter de una vía accesoria en pacientes con antecedentes de FA espontánea (Nivel de evidencia A) o inducida en EEF. (Nivel de evidencia C).
2. Deben someterse a cardioversión eléctrica de forma urgente los pacientes con FA de alta respuesta ventricular y evidencias de preexcitación ventricular con inestabilidad hemodinámica. (Nivel de evidencia B).

CLASE IIa

1. Es razonable la cardioversión eléctrica en pacientes con FA con frecuencia ventricular rápida, evidencia de preexcitación y sin inestabilidad hemodinámica (Nivel de Evidencia B)

CLASE IIb

1. Puede considerarse la administración IV de amiodarona en pacientes con FA con frecuencia ventricular rápida, preexcitación ven-

tricular y sin inestabilidad hemodinámica. (Nivel de evidencia B).

CLASE III

1. No debe administrarse digoxina, bloqueantes cálcicos (verapamilo o diltiazem), β -bloqueantes y adenosina a pacientes con FA y conducción por una vía accesoria. (Nivel de evidencia B).

12.12 – FA en canalopatías

12.12.1 Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada es considerado una canalopatía que causa el 4% de todas las muertes súbitas (MS). (193) La prevalencia se calcula en 12-58/10.000 habitantes. (194) Entre el 10% y el 20% de los pacientes con síndrome de Brugada presentan FA.

La FA puede ocurrir en tres escenarios clínicos: a) pacientes sin diagnóstico previo de la afección que consultan por FA, b) pacientes que tienen diagnóstico de síndrome de Brugada y c) pacientes que tienen un CDI que se manifiesta como choques inapropiados. (195-197)

Las drogas protectoras para el síndrome de Brugada son quinidina, isoproterenol y cilostazol, siendo la primera la indicada para el tratamiento de la FA. (198) La quinidina se utiliza para disminuir la tasa de choques del CDI y el isoproterenol para las tormentas arrítmicas y se han comunicado casos de fibrilación ventricular cuyas recurrencias se han evitado con la utilización de cilostazol por vía oral. (199)

Recomendaciones

CLASE I

1. El fármaco antiarrítmico indicado para el tratamiento de la FA es la quinidina. (Nivel de evidencia B).

CLASE IIa

1. En todo paciente con FA y sospecha de síndrome de Brugada es razonable realizar un test farmacológico para realizar el diagnóstico de la afección antes de indicar fármacos antiarrítmicos en la estrategia “píldora en el bolsillo”. (Nivel de evidencia B).

CLASE III

1. Los siguientes fármacos antiarrítmicos no deben ser utilizados en el síndrome de Brugada: flecainida, ajmalina, propafenona, amiodarona. (Nivel de evidencia C).

12.12.2 Los síndromes de QT largo

Existen dos variantes de síndrome de intervalo QTc largos (SQTL), congénito y secundario a la administración de fármacos que actúan bloqueando las corriente de potasio I_{Kr} . El SQTL congénito es una enfermedad genética que se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el ECG de superficie, cuyos portadores

tienen una particular propensión a padecer síncope y/o muerte súbita. (200)

Los cuadros sincopales son producidos por un tipo particular de taquicardia ventricular denominada "torsades de pointes". Estas arritmias son autolimitadas pero en ocasiones pueden degenerar en fibrilación ventricular y provocar la muerte súbita del paciente. Su asociación con episodios de FA es infrecuente (se observan hasta en un 2% de los casos) y ocurren principalmente en el SQTl congénito tipo I, lo que se debería a que en esta variante la merma en la función del canal del K^+ también afectaría a las aurículas.

Los SQTl adquiridos se producen por el efecto de numerosos fármacos que pueden prolongar el potencial de acción del miocardio y en consecuencia el intervalo QTc y provocar taquicardias ventriculares multiformes. (201-206) Estas arritmias en general se observan en sujetos añosos y polimedcados en los que la FA es una arritmia que puede estar presente basalmente y no como consecuencia del fármaco administrado. A pesar de que la amiodarona prolonga el intervalo QT de manera similar a los otros fármacos antiarrítmicos, la incidencia de "torsión de punta" es muy baja (0,7% en 17 estudios controlados sobre 2.878 pacientes) y no se comunicó proarritmia en otros 7 estudios con 1.464 pacientes. (207)

Recomendaciones

CLASE I

1. Los agentes β -bloqueantes son efectivos en pacientes con SQTl tipo 1, 2, 5 o 6 y FA con episodios de FA, quienes tienen como disparador el incremento del tono adrenérgico. Los β -bloqueantes de elección son el propanolol (3-10 mg/kg/peso) o el nadolol 80-160 mg/día. (208) (Nivel de evidencia C).

CLASE IIa

- 1. La cardioversión eléctrica es razonable para pacientes con FA aguda o hemodinámicamente inestable y SQTl. (Nivel de evidencia C).**
- 2. La amiodarona es la droga que puede utilizarse en pacientes con SQTl inducido por otros fármacos y FA. (209) (Nivel de evidencia C).**
- 3. En pacientes con QT prolongado inducido por drogas y FA es razonable realizar una ablación por radiofrecuencia de la FA. (Nivel de evidencia C).**

12.12.3 - Los síndromes de intervalo QT corto

Los síndromes de intervalo QT corto (SQT corto) son trastornos congénitos que se transmiten de manera autosómica dominante y son causados por mutaciones genéticas que involucran a las proteínas que codifican a los canales del potasio y del calcio, provocando heterogeneidad en la repolarización auricular y ventricular.

Debido a estas alteraciones los pacientes, preferentemente los jóvenes, presentan riesgo de FA y muerte súbita (MS) por taquiarritmias ventriculares.

El electrocardiograma se caracteriza por tener un intervalo $QT_C < 350$ ms, ausencia del segmento ST y ondas T conspicuas con base angosta principalmente en las derivaciones precordiales y algunas variantes tienen una onda U prominente. (210)

Se ha informado el uso de cardioversión eléctrica para el tratamiento de la FA aguda. (211)

Para la prevención de recurrencia de FA se ha comunicado eficacia con propafenona y quinidina. (211, 212)

Recomendaciones

CLASE IIa

- 1. La cardioversión eléctrica es una opción terapéutica para pacientes con FA aguda y SQT corto. (Nivel de evidencia C).**
- 2. La quinidina y la propafenona pueden utilizarse para la prevención de la FA. (Nivel de evidencia C).**

12.12.4 - Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una enfermedad genética que afecta a pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural, caracterizada por arritmias ventriculares de inducción adrenérgica, asociada a síncope o muerte súbita. (213)

Las taquicardias supraventriculares no sostenidas y la FA de corta duración son parte de su cuadro clínico.

La FA rápida suele presentarse durante el ejercicio y puede degenerar en TV polimorfa y FV. En los portadores de esta afección la FA es la causa más frecuente de choques inapropiados en pacientes con CDI.

Para el tratamiento se recomienda el uso de agentes β -bloqueantes. El que ha resultado más eficaz es el nadolol pero pueden utilizarse también el atenolol, el bisoprolol, el propanolol y en sujetos alérgicos el metoprolol.

Hay informes en los que se utiliza verapamilo, flecainida o amiodarona como segunda opción. (214, 215)

Recomendaciones

CLASE I

- 1. Los fármacos β -bloqueantes deben administrarse a todos los pacientes con TVPC. (Nivel de evidencia B).**

CLASE IIa

- 1. El uso de flecainida y amiodarona es razonable en los pacientes con choques inapropiados del CDI por FA. (Nivel de evidencia C).**

BIBLIOGRAFÍA

- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-21.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.

3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9.
4. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2242-6.
5. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
6. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.
7. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
8. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
9. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-6.
10. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
11. Jais P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
12. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
13. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328-35.
14. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:560-6.
15. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:888-94.
16. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec* 2000;259:353-82.
17. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Mechanisms underlying sustained firing from pulmonary veins: evidence from pacing maneuvers and pharmacological manipulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1120-9.
18. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res* 2001;88:1168-75.
19. Atienza F, Jalife J. Reentry and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(3 Suppl):S13-16.
20. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e101-198.
21. Camm A, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1483.e1-e83.
22. Anguita M, Worner F, Domenech P, Marín F, Ortigosa J, Pérez-Villacastín J, et al. Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:7-13.
23. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference «research perspectives in AF». *Eur Heart J* 2009;30:2969-2977c.
24. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-51.
25. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
26. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:218-24.
27. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. *Estudio Val-FAAP. Rev Esp Cardiol* 2012;65:47-53.
28. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
29. Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernández-Gómez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000;86:950-3.
30. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-21.
31. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255-62.
32. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47-59.
33. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-25.
34. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-9.
35. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:1277-83.
36. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20.
37. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731-8.
38. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
39. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan

- for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 41. Elizari MV, Galperin J. Consenso de Fibrilación Auricular. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:469-85.
 42. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
 43. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104-23.
 44. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409-17.
 45. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5.
 46. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61.
 47. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-6.
 48. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, Zagrodzky JD, Sheehan CJ, Nelson LL, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348-50.
 49. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, Tchou PJ. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004;93:1495-9.
 50. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
 51. Galperin J, Elizari MV, Chiaie PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:341-50.
 52. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
 53. Kingma JH, Suttrop MJ. Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone, and verapamil. *Am J Cardiol* 1992;70:56A-60A; discussion 60A-61A.
 54. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986;58:496-8.
 55. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Davy JM, Weingrod M, Jaillon P. [Efficacy and tolerance of propafenone after correction of atrial fibrillation: PEPS pharmaco-epidemiologic study]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95:567-72.
 56. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D.
 57. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
 58. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
 59. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-7.
 60. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
 61. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.
 62. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444-51.
 63. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanukul S, Punlee K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 1:S8-16.
 64. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
 65. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, Ometto R, Fontanelli A. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:408-18.
 66. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 2010;7:835-46.
 67. Hayward RM, Upadhyay GA, Mela T, Ellinor PT, Barrett CD, Heist EK, et al. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:994-1000.
 68. Li W, Bai Y, Zhang H, Tang R, Miao C, Sang C, et al. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:143-8.
 69. Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen S-A, Haïssaguerre M, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560-80.
 70. Hsu L-F, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-83.
 71. Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Kay GN. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 1996;94:1585-91.
 72. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2539-44.
 73. Jayam VK, Dong J, Vasamreddy CR, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T, et al. Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13:107-14.
 74. Tsao H-M, Wu M-H, Huang B-H, Lee S-H, Lee K-T, Tai C-T, et al. Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:7-12.
 75. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, Monahan KH, Munger TM, Rea RF, et al. Outcomes after cardiac perforation during ra-

- diofrequency ablation of the atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1172-9.
76. Hsu L-F, Scavée C, Jais P, Hocini M, Haïssaguerre M. Transcatheter pericardiocentesis: an emergency life-saving technique for cardiac tamponade. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1001-3.
77. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-8.
78. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:2724-6.
79. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1798-803.
80. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-44.
81. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-51.
82. Hughes M, Lip GYH. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.
83. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
84. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
85. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685-92.
86. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
87. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
88. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
89. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e601S-36S.
90. Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1506-11.
91. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, Drew BJ, Saxon LA, Lee RJ, et al. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol* 1997;79:1043-7.
92. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346-9.
93. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
94. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-40.
95. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFITA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
96. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
97. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
98. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
99. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
100. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.
101. Lax J, Hershson A, Bermann A, Santos D. Consenso de Valvulopatías. Actualización 2006. *Rev Argent Cardiol* 75:304-23.
102. García DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost* 2010;104:1099-105.
103. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol* 2005;96:595-8.
104. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268-78.
105. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
106. Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoj O, Andersson C, et al. Bleeding risk in «real world» patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011;9:1460-7.
107. Chen WT, White CM, Phung OJ, Kluger J, Ashaye A, Sobieraj D, et al. Are the risk factors listed in warfarin prescribing information associated with anticoagulation-related bleeding? A systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2011;65:749-63.
108. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
109. Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Carter C, Chambers K, Davies C, et al. A randomized trial of patient self-managed versus physician-managed oral anticoagulation. *Can J Cardiol* 2004;20:1117-23.
110. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 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): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661.
111. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:468-71.
112. Kanderian AS, Gillinov AM, Petterson GB, Blackstone E, Klein

- AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:924-9.
- 113.** García-Fernández MA, Pérez-David E, Quiles J, Peralta J, García-Rojas I, Bermejo J, et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253-8.
- 114.** Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, Baker VS, Howard M, Pearce L, et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1249-52.
- 115.** Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9-14.
- 116.** Meier B, Palacios I, Windecker S, Rotter M, Cao Q-L, Keane D, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:417-22.
- 117.** Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002;105:1887-9.
- 118.** Hanna IR, Kolm P, Martin R, Reisman M, Gray W, Block PC. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1868-72.
- 119.** Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- 120.** Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- 121.** Bass JL. Transcatheter occlusion of the left atrial appendage-experimental testing of a new Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:181-5.
- 122.** Reddy V, Doshi S, Sievert H, et al. Long term results of PROTECT AF: The mortality effects of left atrial appendage closure versus warfarin for stroke prophylaxis in AF. *Heart Rhythm Society 2013 Scientific Sessions*; May 9, 2013; Denver, CO.
- 123.** Tompkins C, Henrikson CA. Optimal strategies for the management of antiplatelet and anticoagulation medications prior to cardiac device implantation. *Cardiol J* 2011;18:103-9.
- 124.** Tolosana JM, Berne P, Mont L, Heras M, Berrueto A, Monteagudo J, et al. Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events: oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin? A prospective randomized trial. *Eur Heart J* 2009;30:1880-4.
- 125.** Cheng A, Nazarian S, Brinker JA, Tompkins C, Spragg DD, Leng CT, et al. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a randomized clinical trial. *Heart Rhythm* 2011;8:536-40.
- 126.** Jamula E, Douketis JD, Schulman S. Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: a systematic review and practical management guide. *J Thromb Haemost* 2008;6:1615-21.
- 127.** Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012;9:632-696.e21.
- 128.** Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 2010;103:13-28.
- 129.** Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
- 130.** Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038-45.
- 131.** Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
- 132.** Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1796-802.
- 133.** Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-10.
- 134.** Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-51.
- 135.** Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:248-54.
- 136.** Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.
- 137.** Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98:2574-9.
- 138.** Chen MA. Heart failure with preserved ejection fraction in older adults. *Am J Med* 2009;122:713-23.
- 139.** Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90.
- 140.** Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College

of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713.

141. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.

142. Casabé H, Acunzo R, Fernández A, Gabay J, Galizio N, Hita A, et al. Miocardiopatía Hipertrófica. Consenso Argentino SAC. Versión resumida. *Rev Argent Cardiol* 77:151-66.

143. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:2761-96.

144. Di Donna P, Olivetto I, Delcrè SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347-55.

145. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71.

146. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011;32:1446-56.

147. Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, et al. Left ventricular noncompaction: a 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:363-75.

148. Galizio N, González J, Favaloro L, Díez M, Fernández A, Guevara E, et al. Miocardiopatía No Compactada. Estratificación de riesgo de muerte súbita para indicación de Cardiodesfibrilador Implantable. *Rev Argent Cardiol* 79:14-20.

149. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:383.

150. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.

151. Hobbs FDR, Roalfe AK, Lip GYH, Fletcher K, Fitzmaurice DA, Mant J. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ* 2011;342:d3653.

152. Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;25:25-9.

153. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;117:1538-45.

154. Bianconi L, Castro A, Dinelli M, Alboni P, Pappalardo A, Richiardi E, et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000;21:1265-73.

155. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697-702.

156. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in

athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:1156-9.

157. Rutzen-Lopez H, Khanna V, Vkhanna V, Reynolds MR, Reynolds M. Atrial fibrillation: epidemiology, prognosis and therapy. *Minerva Med* 2011;102:187-207.

158. Abusaada K, Sharma SB, Jaladi R, Ezekowitz MD. Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation. *Am J Manag Care*. 2004;10(3 Suppl):S50-57.

159. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477-82.

160. Coelho A, Palileo E, Ashley W, Swiryn S, Petropoulos AT, Welch WJ, et al. Tachyarrhythmias in young athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:237-43.

161. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006;108:332-7.

162. Hood S, Northcote RJ. Cardiac assessment of veteran endurance athletes: a 12 year follow up study. *Br J Sports Med* 1999;33:239-43.

163. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572-7.

164. Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10:15-20.

165. Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997;96:1686-95.

166. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:690-6.

167. Lindsay MM, Dunn FG. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med* 2007;41:447-52.

168. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:483-90.

169. Swanson DR. Atrial fibrillation in athletes: implicit literature-based connections suggest that overtraining and subsequent inflammation may be a contributory mechanism. *Med Hypotheses* 2006;66:1085-92.

170. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764-7.

171. Montain SJ, Sawka MN, Wenger CB. Hyponatremia associated with exercise: risk factors and pathogenesis. *Exerc Sport Sci Rev* 2001;29:113-7.

172. Edwards JD, Wilkins RG. Atrial fibrillation precipitated by acute hypovolaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:283-4.

173. Lau DH, Stiles MK, John B, Shashidhar, Young GD, Sanders P. Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *Int J Cardiol* 2007;117:e86-87.

174. Thompson PD, Klocke FJ, Levine BD, Van Camp SP. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 5: coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(10 Suppl):S271-275.

175. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, Galassi A, Fernando F, Biffi A, et al. Atrial fibrillation in elite athletes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(8 Suppl):S63-68.

176. Furlanello F, Bentivegna S, Cappato R, De Ambroggi L. Arrhythmogenic effects of illicit drugs in athletes. *Ital Heart J* 2003;4:829-37.

177. World Anti-Doping Agency. Home page. Disponible en: <http://www.wada-ama.org/en/World-Anti-Doping-Program/Sports-and-Anti-Doping-Organizations/International-Standards/Prohibited-List/The-2011-Prohibited-List/Prohibited-at-All-Times/>. Acceso Septiembre 27, 2011.

178. Furlanello F, Lupo P, Pittalis M, Foresti S, Vitali-Serdoz L, Francia P, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in athletes referred for disabling symptoms preventing usual training schedule and sport competition. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:457-62.
179. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berrueto A, Viola G, Guasch E, et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010;12:30-6.
180. Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, Romem I, Mashiach S, Serr DM. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:431-6.
181. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
182. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
183. Isidro ML, Argüeso R, Cordido F. Amiodarone and thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;127:653.
184. Lahera Vargas M, de Luis Román D, Hervilla Ezquerro S, Maldonado Castro G, Zurita Septúlveda P. [Amiodarone and the thyroid]. *Rev Clin Esp* 1999;199:227-32.
185. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000;76:133-40.
186. Hammill SC, Pritchett EL, Klein GJ, Smith WM, Gallagher JJ. Accessory atrioventricular pathways that conduct only in the antegrade direction. *Circulation* 1980;62:1335-40.
187. Thanavaro JL, Thanavaro S. Clinical presentation and treatment of atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Heart Lung* 2010;39:131-6.
188. Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G, Argiri O, Giogiakas V, Sideris DA. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 2000;83:29-34.
189. Montoya PT, Brugada P, Smeets J, Talajic M, Della Bella P, Lezaun R, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991;12:144-50.
190. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrochous G, van den Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995;76:492-4.
191. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Baldi M, Pappone A, Petretta A, et al. Risk of malignant arrhythmias in initially symptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: results of a prospective long-term electrophysiological follow-up study. *Circulation* 2012;125:661-8.
192. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Ciconte G, Gulletta S, et al. Asymptomatic ventricular preexcitation: a long-term prospective follow-up study of 293 adult patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:102-7.
193. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:1297-315.
194. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:771-4.
195. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, et al. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J* 2009;30:2985-92.
196. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:879-84.
197. Bigi MAB, Aslani A, Shahrzad S. Clinical predictors of atrial fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 2007;9:947-50.
198. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.
199. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009;6:1335-41.
200. Retyk E, Bochoeyer A, Sampó E, Cuesta A. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de Muerte Súbita. Sociedad Argentina de Cardiología - Sociedad Uruguaya de Cardiología (con la colaboración de CONAREC). *Rev Argent Cardiol* 2012;80:165-84.
201. Selzer A, Wray HW. Quinidine Syncope. Paroxysmal Ventricular Fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964;30:17-26.
202. Falk RH. Flecainide-induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1989;111:107-11.
203. Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, Miles WM, Zipes DP, Heger JJ. Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:209-215; discussion 216-217.
204. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res* 2003;58:32-45.
205. Kehoe RF, Zheutlin TA, Dunnington CS, Mattioni TA, Yu G, Spangenberg RB. Safety and efficacy of sotalol in patients with drug-refractory sustained ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;65:58A-64A; discussion 65A-66A.
206. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117:141-50.
207. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529-35.
208. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC Jr, Meissner MC, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-6.
209. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991;84:503-11.
210. Patel U, Pavri BB. Short QT syndrome: a review. *Cardiol Rev* 2009;17:300-3.
211. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:394-6.
212. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440-7.
213. Katz G, Arad M, Eldar M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia from bedside to bench and beyond. *Curr Probl Cardiol* 2009;34:9-43.
214. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.
215. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.

ELIQUIS – APIXABAN. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comp. rec. contiene: Apixaban 2,50 mg ó 5,00 mg. Excipientes: c.s. **ACCIÓN TERAPEÚTICA:** Inhibidor del Factor Xa. Código ATC B01 AF02. **INDICACIONES:** Prevención de eventos de tromboembolia venosa (VTE) en adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo definidos en la escala de CHADS2. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** *Prevención de tromboembolia venosa en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:* Dosis recomendada: 2,5 mg vía oral dos veces al día. La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía. En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera: La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días. En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de rodilla: La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días. *Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV):* la dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. Se considera reducción de dosis a ELIQUIS 2,5 mg administrados dos veces al día en pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) deben recibir una dosis de 2,5 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo. *Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:* La dosis recomendada para el tratamiento de la TVP aguda y la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). La dosis recomendada para la prevención de recurrencia de TVP y de EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con ELIQUIS 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante. La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Sangrado activo de trascendencia clínica. Enfermedad hepática vinculada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica. Patología con riesgo significativo de sangrado mayor. Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Riesgo de hemorragia: Al igual que con otros anticoagulantes. Usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Interrumpir ELIQUIS si se produce hemorragia grave. Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia: contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante. El uso concomitante de ELIQUIS con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado. Precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Pacientes con prótesis valvulares cardíacas: No se recomienda su uso. Cirugía y procedimientos invasivos: Cirugía de riesgo moderado o elevado de sangrado, discontinuar ELIQUIS al menos 48 horas antes. Riesgo de sangrado bajo: discontinuar ELIQUIS al menos 24 horas antes Si no puede retrasarse la cirugía o procedimiento invasivo, deben tomarse las precauciones apropiadas. El tratamiento con apixaban debe reiniciarse tan pronto como sea posible. Punción o anestesia raquídea o epidural: los pacientes tratados con agentes antitrombóticos están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o raquídeo que puede ocasionar parálisis prolongada o permanente. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse por lo menos 5 horas antes de la primera dosis de ELIQUIS. Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar. ELIQUIS no está recomendado. Pacientes con cáncer activo. No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban. Pacientes de edad avanzada: Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias. También, la administración conjunta de ELIQUIS con ácido acetilsalicílico se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado. Peso corporal: Un bajo peso corporal (\leq 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado. Interacción con inhibidores tanto del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la glucoproteína P (P-gp): No se recomienda el uso de ELIQUIS en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp: El uso concomitante de ELIQUIS con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixaban. Pacientes con Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada En pacientes con clearance de creatinina $<$ 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban. Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. (Child-Pugh A o B). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. ELIQUIS está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica. Antes de iniciar el tratamiento con ELIQUIS, se debe medir la función hepática. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes: hemorragias, contusiones, epistaxis, hematomas, anemia. El uso de ELIQUIS puede vincularse a un mayor riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido u órgano, lo que puede ocasionar anemia poshemorrágica. Los signos y síntomas, y la gravedad, variarán según el sitio y el grado o la extensión del sangrado. **PRESENTACIONES:** ELIQUIS 2,5 mg y 5 mg envases con 60 comprimidos recubiertos. **CONSERVACION:** Conservar a temperatura ambiente a no más de 30o C. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento.** E.M.A.M.S. - Certificado N° 56.786. Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company, Humacao, Puerto Rico – EEUU; acondicionado por: Bristol- Myers Squibb S.R.L., Anagni-Italia. Importado por: BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Av. Del Libertador 101, piso 6°, Vicente López, Bs. As. D. T.: Farm. Adriana Pugliarello Calvo. Fecha última revisión: 14/11/2014. Co-promocionado por: Bristol-Myers Squibb y Pfizer. **Este es un resumen del prospecto aprobado. En caso de requerir la versión completa aprobada comunicarse al 0800-666-1179.**

Eliquis[®]
apixabán