

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012

Actualización de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de la fibrilación auricular de 2010

Elaborada en colaboración con la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: A. John Camm* (Presidente) (Reino Unido), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Raffaele De Caterina (Italia), Irene Savelieva (Reino Unido), Dan Atar (Noruega), Stefan H. Hohnloser (Alemania), Gerhard Hindricks (Alemania) y Paulus Kirchhof (Reino Unido)

Comité de la ESC de Guías para la Práctica Clínica (CGPC): Jeroen J. Bax (Presidente del CGPC) (Países Bajos), Helmut Baumgartner (Alemania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (Francia), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (Reino Unido), Cyril Moulin (Francia), Bogdan A. Popescu (Rumania), Željko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Francia) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del documento: Panos Vardas (Coordinador revisor) (Grecia), Nawwar Al-Attar (Francia), Ottavio Alfieri[‡] (Italia), Annalisa Angelini (Italia), Carina Blömstrom-Lundqvist (Suecia), Paolo Colonna (Italia), Johan De Sutter (Bélgica), Sabine Ernst (Reino Unido), Andreas Goette (Alemania), Bulent Gorenek (Turquía), Robert Hatala (Eslovaquia), Hein Heidbüchel (Bélgica), Magnus Heldal (Noruega), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Philippe Kolh[‡] (Bélgica), Jean-Yves Le Heuzey (Francia), Hercules Mavrakis (Grecia), Lluís Mont (España), Pasquale Perrone Filardi (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Bernard Prendergast (Reino Unido), Frans H. Rutten (Países Bajos), Ulrich Schotten (Países Bajos), Isabelle C. Van Gelder (Países Bajos) y Freek W.A. Verheugt (Países Bajos)

*Autor para correspondencia: Division of Clinical Sciences, St.George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, Reino Unido.
Correo electrónico: jcamm@sgul.ac.uk (A. J. Camm).

[‡]En representación de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*.

Otras entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: *European Association of Echocardiography (EAE)*, *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EAPCR)* y *Heart Failure Association (HFA)*.

Consejos: *Council for Cardiology Practice*, *Council on Primary Cardiovascular Care*.

Grupos de Trabajo: Cuidados Cardíacos Agudos, Cirugía Cardiovascular, Desarrollo, Anatomía y Patología, Cardiología Nuclear y Tomografía Computarizada Cardíaca, Farmacología y Tratamiento Farmacológico, Trombosis y Cardiopatía Valvular.

El contenido de estas guías de práctica clínica de la ESC se publica para uso exclusivamente personal y educacional. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a Oxford University Press, la empresa editorial del *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

Descargo de responsabilidad. Las guías de práctica clínica recogen la opinión de la ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de la evidencia disponible en el momento de redactarlas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las guías de práctica clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los autores y revisores están disponibles en la página *web* de la ESC: www.escardio.org/guidelines

©2012 Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. Para los permisos, envíe un correo electrónico a: journals.permissions@oxfordjournals.org

Palabras clave:

Fibrilación auricular • Sociedad Europea de Cardiología • Guías • Anticoagulación • Nuevos anticoagulantes orales • Cierre de la orejuela izquierda • Control de la frecuencia cardíaca • Cardioversión • Control del ritmo cardíaco • Fármacos antiarrítmicos • Tratamiento *upstream* • Aislamiento venoso pulmonar • Ablación auricular izquierda • Actualización detallada

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas.....	2
1. Preámbulo.....	2
2. Introducción.....	3
3. Evaluación del riesgo de ictus y hemorragia	4
4. Nuevos anticoagulantes orales.....	5
4.1. Dabigatrán etexilato.....	5
4.2. Rivaroxabán.....	6
4.3. Apixabán	6
4.4. Consideraciones prácticas	6
5. Cierre de la orejuela izquierda	11
5.1. Fundamentos y técnicas para el cierre de la orejuela izquierda	11
5.2. Resultados del cierre de la orejuela izquierda.....	11
6. Cardioversión con agentes farmacológicos.....	12
6.1. Evidencias clínicas de vernakalant	12
6.2. Seguridad de vernakalant	12
7. Tratamiento con antiarrítmicos orales	14
7.1. Tratamiento inicial o <i>upstream</i>	14
7.2. Principios del tratamiento con antiarrítmicos orales.....	14
7.3. Actualización sobre dronedarona.....	16
8. Ablación de la fibrilación auricular por catéter	17
8.1. Nuevas pruebas de la ablación por catéter	17
8.2. Ablación por catéter en pacientes con insuficiencia cardíaca.....	19
8.3. Terapia anticoagulante periablación	19
8.4. La seguridad es lo primero	19
8.5. Nuevas consideraciones para la ablación de la fibrilación auricular por catéter.....	20
9. Observaciones finales.....	20
Bibliografía	20

ABREVIATURAS

ACCF: *American College of Cardiology Foundation*
 ACCP: *American College of Chest Physicians*
 ACO: anticoagulante oral o anticoagulación oral
 ACV: accidente cerebrovascular
 AHA: *American Heart Association*
 AINE: antiinflamatorios no esteroideos
 AIT: accidente isquémico transitorio
 APHS: *Asia Pacific Heart Rhythm Society*
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria
 CAP: acceso continuo a PROTECT FA
 CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción
 ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes
 mellitus, ACV (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74
 y categoría de sexo (mujer)
 CHADS₂: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión,
 edad ≥ 75, diabetes mellitus, ACV (doble)
 CrCl: aclaramiento de creatinina
 ECG: electrocardiograma
 EHRA: *European Heart Rhythm Association*
 EMEA: Agencia Europea del Medicamento
 ETE: ecocardiograma transesofágico
 FA: fibrilación auricular
 FDA: *Food and Drug Administration*
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 HIC: hemorragia intracraneal
 HR: *hazard ratio*

HRS: *Heart Rhythm Society*

i.v.: intravenoso

IC: insuficiencia cardíaca

IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

IC-FEB: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección baja

ICP: intervención coronaria percutánea

INR: cociente internacional normalizado

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NACO: nuevo anticoagulante oral

NYHA: *New York Heart Association*

OI: orejuela izquierda

RRR: descenso del riesgo relativo

SCA: síndrome coronario agudo

TE: tromboembolia

TP: tiempo de protrombina

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

TTR: tiempo en ventana terapéutica

1. PREÁMBULO

Las guías resumen y evalúan todas las pruebas disponibles en el momento de la redacción sobre una cuestión en especial con el objetivo de ayudar a los médicos a escoger las mejores estrategias de manejo para cada paciente con determinada enfermedad, teniendo en cuenta el impacto en los resultados y el balance riesgo-beneficio de un diagnóstico o un medio terapéutico determinados. Las guías no sustituyen a los libros de texto y cubren los temas principales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Las implicaciones legales de las guías médicas se han presentado previamente.

Tanto la ESC como otras sociedades y organizaciones han publicado varias guías en los últimos años. Debido al impacto en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para el desarrollo de las guías para tomar decisiones que sean transparentes para el usuario. Las recomendaciones para crear y publicar las guías de la ESC están disponibles en la página *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelinesurveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>).

En resumen, se selecciona a expertos en el campo que llevan a cabo una revisión exhaustiva de las pruebas publicadas para el manejo o la prevención de un trastorno específico. Se realiza una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración del balance riesgo-beneficio. Cuando se ha dispuesto de datos, se incluye también una estimación de resultados sanitarios para sociedades más grandes. Se valora el nivel de evidencia y el grado de recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los expertos del Grupo de Trabajo han declarado por escrito cualquier posible relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se conservan en los archivos de la *European Heart House*, la sede central de la ESC. Durante el periodo de redacción, cualquier modificación en las relaciones que se pueda considerar conflicto de intereses debe ser notificada a la ESC. La ESC financió en su totalidad el informe del Grupo de Trabajo, sin ninguna participación de fabricantes de fármacos, dispositivos o equipo quirúrgico.

El Comité de la ESC de Guías de Práctica Clínica (CGPC) supervisa y coordina la elaboración de las nuevas guías redactadas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité también es responsable del proceso de aprobación de estas guías. Una vez se termina el documento y se aprueba por todos los expertos del Grupo de Trabajo, se envía a especialistas externos para su revisión. El CGPC revisa y da aprobación final al documento y después lo publica.

Tabla 1

Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definición	Expresión propuesta
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento/tratamiento es beneficioso, útil, efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento/tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo aleatorizado y controlado o de estudios no aleatorizados a gran escala
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o estudios a pequeña escala, estudios retrospectivos, registros

Después de su publicación, es primordial que se produzca la difusión del mensaje. Para ello, resulta de ayuda la publicación de versiones de bolsillo o versiones que se pueda descargar a PDA. Sin embargo, algunos sondeos han demostrado que los usuarios a los que van dirigidas estas guías a menudo no conocen su existencia o simplemente no las ponen en práctica. Por lo tanto, los programas de implementación de las nuevas guías son un importante componente de la difusión de conocimientos. La ESC organiza congresos dirigidos a sus sociedades nacionales miembro e importantes líderes de opinión de toda Europa. Los congresos de implementación también pueden tener lugar en cada país después de que las sociedades miembro de la ESC hayan aprobado las guías y las hayan traducido al idioma de cada país. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que el resultado de la enfermedad puede beneficiarse de la aplicación minuciosa de las recomendaciones clínicas.

De este modo, la tarea de redactar guías cubre no sólo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de aplicación para las recomendaciones. El lazo entre la investigación clínica, la redacción de las guías y su aplicación en la práctica clínica únicamente puede completarse si las encuestas y los registros se realizan para verificar que la práctica diaria de la vida real va acorde con lo que se recomienda en estas guías. Encuestas y registros también permitirán evaluar el impacto de la aplicación de las guías en los resultados del paciente. Las guías y recomendaciones deben ayudar a los médicos a tomar decisiones en su práctica diaria; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente individual debe tomarla el médico encargado de su cuidado.

2. INTRODUCCIÓN

La estimación actual de la prevalencia de la fibrilación auricular (FA) en el mundo desarrollado es de aproximadamente un 1,5-2% de la población general, y la media de edad del paciente que sufre este trastorno ha ido aumentando paulatinamente, de tal forma que actualmente la media se sitúa entre 75 y 85 años. La arritmia se asocia a un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular (ACV), una

incidencia 3 veces mayor de insuficiencia cardiaca (IC) congestiva y mayor mortalidad. La hospitalización de pacientes con FA también es muy común. Este tipo de arritmia es todo un desafío cardiovascular en la sociedad moderna, y se cree que sus aspectos médicos, sociales y económicos empeorarán durante las próximas décadas. Afortunadamente, durante los últimos años se ha diseñado una serie de tratamientos que pueden ofrecer soluciones a este problema.

En 2010, cuando las «Guías de la ESC sobre el manejo de la fibrilación auricular» se publicaron por primera vez¹, ya se sabía que sería necesaria una actualización en 2012, puesto que, por ejemplo, se avanzó la aprobación de varios fármacos nuevos por las autoridades reguladoras europeas, como vernakalant y dabigatrán. Además, se esperaban informes procedentes de importantes ensayos clínicos de nuevos anticoagulantes orales (NACO), como los estudios AVERROES², ROCKET-FA³ y ARISTOTLE⁴, que allanaran todavía más el camino a posibles aprobaciones reguladoras. Lo que no se esperaba necesariamente era el abandono temprano del estudio PALLAS sobre dronedarona⁵ o los informes de hepatotoxicidad de dicho fármaco.

La *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), la *American Heart Association* (AHA) y la *Heart Rhythm Society* (HRS) han publicado conjuntamente dos actualizaciones importantes, una sobre la dronedarona y la ablación auricular izquierda⁶ y otra centrada en dabigatrán⁷. A principios de 2012, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) publicó su novena versión del tratamiento antitrombótico contra la fibrilación auricular⁸, y los redactores de las guías de la *Canadian Cardiovascular Society* han publicado una actualización detallada de sus guías sobre FA⁹. Asimismo, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* del Reino Unido (NICE) y la ACCF, la AHA y la HRS tienen la intención de reescribir por completo sus guías sobre FA en un futuro próximo.

La investigación de los resultados clínicos de la FA sigue a buen ritmo. Asimismo, se ha obtenido considerablemente más experiencia clínica en el terreno de la anticoagulación, el cierre de la orejuela, el uso de fármacos antiarrítmicos para la cardioversión y el control del ritmo cardiaco y la ablación auricular izquierda¹⁰. Estas cinco áreas constituyen la mayor parte de las revisiones de nuestras recomendaciones.

Detección de la fibrilación auricular

Diagnosticar la FA antes de que aparezcan las primeras complicaciones es una prioridad reconocida para prevenir los ACV¹¹. Los datos recientes obtenidos de pacientes con dispositivos implantados¹² y mediante electrocardiogramas (ECG) Holter en estudios epidemiológicos¹³ refuerzan el supuesto de que incluso los episodios cortos de FA «silente» conllevan mayor riesgo de ACV. Por lo tanto, para la detección precoz de la FA, recomendamos realizar un oportuno cribado de FA mediante palpación del pulso, seguido de un registro de ECG en pacientes > 65 años para verificar el diagnóstico^{14,15}.

Recomendaciones para el cribado de fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda cribado oportunista de fibrilación auricular en pacientes de edad \geq 65 años tomando el pulso y un ECG para detectarla a tiempo	I	B	14, 15

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias.**Punto clave**

• Es importante realizar el oportuno cribado mediante palpación del pulso, seguido de un ECG en los pacientes de edad \geq 65 años con pulso irregular para detectar la FA antes del primer ACV.

3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ICTUS Y HEMORRAGIA

Es habitual dividir la FA en casos que se describen como «valvular» o «no valvular». No existe una definición uniforme o satisfactoria de estos términos. En esta guía, el término FA no valvular se utiliza para dar a entender que la FA está relacionada con enfermedad valvular reumática (predominantemente la estenosis mitral) o con prótesis de válvula aórtica.

Desde la publicación de las Guías de la ESC de 2010, pruebas adicionales han reforzado el uso del abordaje basado en factores de riesgo para la estratificación del riesgo de ACV propuesto en esa guía, prestando más atención a identificar a los pacientes de «riesgo verdaderamente bajo» que no necesitan ningún tratamiento antitrombótico y más pruebas sobre el uso de NACO (véase a continuación) como alternativas al tratamiento con un antagonista de la vitamina K (AVK) a dosis ajustada (p. ej., warfarina, cociente internacional normalizado [INR] 2,0-3,0)¹⁶.

El riesgo de ACV es un proceso continuo y el valor predictivo de clasificar artificialmente a los pacientes con FA en estratos de riesgo leve, moderado y alto apenas tiene valor predictivo sólo para identificar la categoría de «alto riesgo» de los pacientes que más tarde pueden sufrir un ACV¹⁷. Hasta hace poco, el único anticoagulante oral (ACO) disponible era de la clase de los AVK (p. ej., warfarina) y, a pesar de sus limitaciones, muchos médicos continuaban recetando el tratamiento con AVK en porcentajes muy similares, independientemente de la clasificación en estratos de riesgo leve, moderado y alto; si no se utilizaba AVK, a menudo se prescribía ácido acetilsalicílico (AAS)^{18,19} en su lugar.

La evidencia sobre la prevención eficaz de ACV con AAS en la FA son débiles, con potencial daño²⁰⁻²², puesto que los datos indican que el riesgo de hemorragias graves o hemorragias intracraneales (HIC) con AAS no es significativamente distinto que con los ACO, especialmente para los ancianos²³⁻²⁵. Dada la disponibilidad de los NACO, el uso de la terapia antiplaquetaria (como la terapia combinada con AAS-clopidogrel o, menos eficaz, AAS en monoterapia) para prevenir los ACV en la FA debería limitarse a unos pocos pacientes que se niegan a tomar ninguna forma de ACO. La terapia combinada AAS-clopidogrel tiene una eficacia adicional, en comparación con AAS en monoterapia, pero un riesgo adicional de hemorragia grave²⁶. Así, AAS en monoterapia debería limitarse a pacientes que se niegan a tomar un ACO y no pueden tolerar la terapia combinada de AAS-clopidogrel, por ejemplo, debido al riesgo de hemorragia excesiva. No hay evidencias del descenso de la mortalidad cardiovascular o total con AAS (o fármacos antiplaquetarios) en la población con FA. Incluso en las poblaciones sin FA, la profilaxis con AAS en personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular no resulta en descensos de la mortalidad cardiovascular o por cáncer, y los beneficios en los infartos de miocardio no fatal se ven aún más contrarrestados por episodios hemorrágicos clínicamente importantes²⁷.

Así pues, estas guías recomiendan enérgicamente un cambio de práctica y prestar más atención a identificar a los pacientes de «riesgo verdaderamente bajo» con FA (es decir, edad < 65 y FA sola, que no necesitan ningún tratamiento antitrombótico), en lugar de intentar centrarse en identificar a los pacientes de «alto riesgo». Para conseguir esto en vez de excluir, es necesario incluir más factores de riesgo comunes del ACV como parte de cualquier evaluación integral del riesgo de ACV. De hecho, se recomienda que los pacientes con FA con uno o más factores de riesgo de ACV reciban una terapia eficaz de prevención de ACV, que esencialmente consiste en ACO, ya sea terapia con AVK bien controlada (INR 2-3, con largo tiempo en ventana terapéutica (TTR), p. ej., \geq 70%)²⁸ o con uno de los NACO.

Mientras que la escala CHADS₂ (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75, diabetes mellitus, ACV [doble]) es simple²⁹, ahora la mayoría concuerda en que no incluye muchos factores de riesgo comunes del ACV y se han destacado sus limitaciones^{30,31}. La escala CHADS₂ también se basa en factores de riesgo identificados en bases de datos de pacientes no tratados con AVK en ensayos históricos sobre la prevención de ACV en FA llevados a cabo hace dos décadas. En esos ensayos, se incluyó a menos del 10% de los pacientes que participaron y muchos factores de riesgo de ACV se definieron de manera incoherente o no se registraron sistemáticamente¹⁷. Por ejemplo, la enfermedad vascular (no incluida en la escala CHADS₂) es un factor independiente de riesgo de ACV en la FA y mejora significativamente la capacidad predictiva de la escala CHADS₂³²⁻³⁴. El riesgo de ACV también aumenta a partir de los 65 años, y es aún mayor a los 75 años o más^{32,35,36}.

Muchos pacientes clasificados de «bajo riesgo» con la escala CHADS₂ (puntuación = 0) tienen tasas de ACV > 1,5%/año^{29,36}, y una puntuación 0 en la escala CHADS₂ no identifica de manera fiable a los pacientes que padecen FA y son de «riesgo verdaderamente bajo»^{37,38}.

Las Guías de la ESC sobre FA de 2010¹ restan importancia al uso de estratos de riesgo bajo, moderado y alto artificiales y recomiendan un abordaje basado en el factor de riesgo que defina factores de riesgo «importantes» y «clínicamente relevantes no importantes», que se puede expresar con el acrónimo CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad \geq 75 [doble], diabetes mellitus, ACV [doble]-enfermedad vascular, edad 65-74 y categoría de sexo [mujer])³⁹.

Dado que las guías deberían aplicarse a la mayoría de los pacientes con FA durante la mayor parte del tiempo y en la mayoría de las situaciones de la práctica clínica diaria, la Guía de la ESC sobre el abordaje de la evaluación del riesgo de ACV cubre a la mayoría de los pacientes con FA atendidos y tiene en cuenta los factores de riesgo de ACV comunes en estos pacientes. El tratamiento antitrombótico no se recomienda para pacientes con FA (independientemente del sexo) de edad < 65 años y FA sola (es decir, de «riesgo verdaderamente bajo»), ya que estos tienen tasas de eventos absolutos muy bajas.

La escala CHA₂DS₂-VASc incluye los factores de riesgo de ACV más comunes en la práctica clínica diaria³⁹⁻⁴¹. Al contrario que los datos más antiguos, conflictivos e insuficientes, la enfermedad tiroidea (o hipertiroidismo) no se considera factor independiente de riesgo de ACV en análisis multivariable (tabla 3)²⁵. Contar con antecedentes de «cualquier tipo de IC» *per se* no se define sistemáticamente como factor de riesgo²⁵⁻⁴⁰, y la C del CHA₂DS₂-VASc hace referencia a la disfunción sistólica de moderada a grave documentada (es decir, IC con fracción de eyección baja [IC-FEB])^{42,43} o pacientes con IC descompensada reciente que requieren hospitalización, independientemente de la fracción de eyección (es decir, tanto IC-FEB como IC con fracción de eyección conservada [IC-FEC])⁴³. El sexo femenino aumenta independientemente el riesgo de ACV en general (tabla 3)^{40,44,45}, a menos que el criterio de «edad < 65 y FA sola» se cumpla con claridad, en cuyo caso el sexo femenino no aumenta independientemente el riesgo del ACV^{33,44}. Además, las tasas de ACV en estos pacientes (edad < 65 y FA sola) son tan bajas en ambos sexos que no se recomienda el tratamiento antitrombótico. De este modo, las mujeres, siendo únicamente el sexo el factor de riesgo (puntuación CHA₂DS₂-VASc de apenas 1) no necesitarían

Tabla 3Factores de riesgo de ACV isquémico/AIT/embolia sistémica en pacientes con FA: el estudio *Swedish Cohort Atrial Fibrillation* (adaptado de Friberg et al²⁵)

	HR multivariable (IC95%)
<i>Edad (años)</i>	
< 65	1,0 (referencia)
65-74	2,97 (2,54-3,48)
≥ 75	5,28 (4,57-6,09)
<i>Sexo femenino</i>	1,17 (1,11-1,22)
<i>Antecedentes de ACV isquémico</i>	2,81 (2,68-2,95)
<i>Hemorragia intracraneal</i>	1,49 (1,33-1,67)
<i>Enfermedad vascular (cualquiera)</i>	1,14 (1,06-1,23)
Infarto de miocardio	1,09 (1,03-1,15)
CABG previa	1,19 (1,06-1,33)
Enfermedad arterial periférica	1,22 (1,12-1,32)
<i>Hipertensión</i>	1,17 (1,11-1,22)
<i>Insuficiencia cardiaca (antecedentes)</i>	0,98 (0,93-1,03)
<i>Diabetes mellitus</i>	1,19 (1,13-1,26)
<i>Enfermedad tiroidea</i>	1,00 (0,92-1,09)
<i>Tirotoxicosis</i>	1,03 (0,83-1,28)

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; FA: fibrilación auricular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Mientras que los AIT en sí son un objetivo poco robusto, confirmar el diagnóstico implicaría un riesgo similar al de ACV o embolia sistémica. Análisis multivariable basado en 90.490 pacientes sin tratamiento anticoagulante durante el seguimiento.

anticoagulación si cumplen claramente el criterio «edad < 65 y FA sola», como se ha confirmado en estudios recientes^{33,44}.

Desde entonces, la escala CHA₂DS₂-VASC se ha validado en múltiples cohortes¹⁷; la evidencia acumulada demuestra que CHA₂DS₂-VASC es mejor a la hora de identificar a pacientes de «riesgo verdaderamente bajo» con FA^{37,38,46,47} y es igual de buena, y posiblemente mejor, que escalas como la CHADS₂ para identificar a pacientes que sufren ACV y tromboembolias^{25,36,48}. Entre los pacientes con puntuación 0 en CHADS₂, las tasas de eventos al cabo de 1 año pueden variar entre el 0,84% (CHA₂DS₂-VASC = 0), el 1,75% (CHA₂DS₂-VASC = 1), el 2,69% (CHA₂DS₂-VASC = 2) y el 3,2% (CHA₂DS₂-VASC = 3)³⁸. También, la escala CHA₂DS₂-VASC refina la evaluación del riesgo de ACV en pacientes con FA de «bajo riesgo» tras la ablación⁴⁹.

Los pacientes con FA e insuficiencia renal grave tienen alto riesgo de padecer ACV, pero también tienen mayor riesgo de fallecer o sufrir eventos coronarios y hemorragia grave. No se ha estudiado adecuadamente a estos pacientes, se los ha excluido de los ensayos clínicos, y evaluar su riesgo es complejo⁵⁰. También se ha advertido que la función renal puede no permanecer estática, especialmente en pacientes ancianos con FA y múltiples comorbilidades y tratamientos farmacológicos concomitantes.

Para tomar la decisión de la tromboprofilaxis, primero es necesario evaluar el riesgo de ACV frente al riesgo de hemorragia grave, especialmente HIC, que es la complicación más temida del tratamiento anticoagulante y confiere un alto riesgo de muerte y discapacidad⁵¹. Hasta hace poco, las herramientas para evaluar el riesgo de hemorragia se basaban en fórmulas complejas con ciertos factores de riesgo ponderados de distintas maneras o derivados de cohortes de pacientes anticoagulados, en lugar de pacientes con FA específicamente⁵². De las escalas de riesgo hemorrágico disponibles, sólo tres proceden de poblaciones con FA y están validadas: el estudio HEMORR₂HAGES⁵³, el estudio HAS-BLED⁵⁴ y el estudio ATRIA⁵⁵.

Las Guías de la ESC sobre FA de 2010¹, las Guías de la *Canadian Cardiovascular Society* (actualizadas recientemente)^{9,56} y el documento de consenso sobre hemorragia en la FA, elaborado por la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y el Grupo de Trabajo de la ESC sobre

Trombosis⁵², recomendaban el uso de la escala de evaluación del riesgo de hemorragia HAS-BLED, más simple, en lugar de la escala HEMORR₂HAGES, más complicada, o la ATRIA, menos práctica. La escala HAS-BLED cuenta con un valor predictivo mejor que la escala ATRIA y, lo que es más importante, destaca los factores de riesgo que se puede tratar activamente para reducir el riesgo de hemorragia^{57,58}. La escala HAS-BLED se ha validado en varias cohortes independientes^{25,54,59-61} y se correlaciona bien con el riesgo de HIC. Es digno de mención que la tasa de HIC (y hemorragia grave) entre los pacientes tratados con AAS, a igual puntuación HAS-BLED, era similar a la de quienes tomaban warfarina²⁵.

Por lo tanto, se recomienda una evaluación formal del riesgo hemorrágico para todos los pacientes con FA, y para los pacientes con puntuación HAS-BLED ≥ 3, se recomienda precaución y revisiones regulares, así como esfuerzos para corregir los factores de riesgo hemorrágico reversibles. La escala HAS-BLED *per se* no debería utilizarse para excluir a los pacientes del tratamiento con ACO, pero permite a los facultativos realizar una evaluación respaldada del riesgo de hemorragia (en lugar de confiar en conjeturas) y, lo que es más importante, les hace pensar en los factores de riesgo hemorrágico corregibles: por ejemplo, presión arterial incontrolada, uso concomitante de AAS/antiinflamatorios no esteroideos (AINE), INR «lábil», etc. Recientemente se ha revisado el uso de las escalas CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED para ayudar en la toma de decisiones prácticas para la tromboprofilaxis en la FA no valvular⁶².

En el análisis de Olesen et al²¹ sobre los beneficios clínicos netos sopesando el ACV isquémico frente a la HIC, los pacientes con puntuación HAS-BLED alta tuvieron un beneficio clínico neto incluso mayor con warfarina, dado que las personas en mayor riesgo tendrían con warfarina una reducción absoluta del riesgo de ACV mucho mayor, que sobrepasaría el pequeño aumento absoluto de hemorragias graves. Friberg et al⁶³ describieron observaciones similares en una base de datos mucho mayor, donde el beneficio clínico neto ajustado favoreció la anticoagulación en casi todos los pacientes con FA, a excepción de los pacientes con muy bajo riesgo de ACV isquémico, con CHA₂DS₂-VASC = 0 y un riesgo hemorrágico de moderado a grave. En dos extensas bases de datos independientes^{21,63}, la escala CHA₂DS₂-VASC fue capaz de identificar a los pacientes que tenían algún perjuicio con el tratamiento anticoagulante con warfarina. Curiosamente, la escala CHADS₂ discriminó menos a los pacientes de «riesgo verdaderamente bajo», pues parece que todos los pacientes con FA, independientemente de la puntuación CHADS₂, se beneficiaban con los anticoagulantes⁶³.

Las pruebas adicionales resaltan que la prevención de ACV con AVK es eficaz cuando el TTR medio individual es bueno (p. ej., > 70%)^{28,64-67}. Por lo tanto, cuando se utiliza AVK, es necesario esforzarse en mejorar la calidad del control del INR para conseguir TTR más largos.

4. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los NACO para la prevención de ACV en la FA se dividen en dos clases: inhibidores directos de la trombina por vía oral (p. ej., dabigatrán) e inhibidores directos del factor Xa por vía oral (p. ej., rivaroxabán, apixabán, etc.)⁶⁸. En contraposición a los AVK, que bloquean la formación de múltiples factores activos de la coagulación dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X), estos fármacos bloquean la actividad de un único paso en la coagulación. El edoxabán es otro inhibidor del factor Xa por vía oral que tiene en curso un ensayo de fase III a gran escala que probablemente se publicará en 2013⁶⁹.

4.1. Dabigatrán etexilato

El ensayo RE-LY fue un ensayo en fase III prospectivo, aleatorizado y abierto en el que se comparó enmascaradamente dos dosis de dabigatrán etexilato (110 mg dos veces al día [D110] o 150 mg dos veces al día [D150]) con una dosis ajustada de warfarina sin enmascaramiento

para conseguir un INR 2-3 (tabla 4)^{70,71}. Para el punto final primario de eficacia de ACV y embolia sistémica, el D150 fue superior a la warfarina, sin diferencia significativa en el punto final primario de seguridad de hemorragia grave. El D110 no fue inferior a la warfarina, con un 20% de hemorragias graves menos. Las tasas de ACV hemorrágico y HIC fueron inferiores con ambas dosis de dabigatrán, pero la hemorragia gastrointestinal aumentó significativamente con el D150. Se registró un aumento numérico no significativo (del 28%) en infartos de miocardio (IM) con ambas dosis de dabigatrán^{71,72}. Con el D150, hubo una reducción significativa en ACV isquémico, un descenso límite en la mortalidad por cualquier causa ($p = 0,051$) y un descenso significativo en la mortalidad vascular ($p = 0,04$). Las tasas de abandono fueron más elevadas con el D150 (20,7%) y el D110 (21,2%), en comparación con el 16,6% registrado con warfarina a los 2 años. Un análisis *post-hoc* ha registrado una significativa interacción con la edad, de modo que con el D110 los pacientes mayores de 75 años tenían tasas de hemorragia grave similares que con warfarina, con tendencia hacia más hemorragia con D150; no obstante, las HIC fueron menos con ambas dosis de dabigatrán. La eficacia y la seguridad de dabigatrán concordaron en todos los estratos de riesgo CHADS₂⁷³. La exposición previa a los AVK no influye en los beneficios de ambas dosis de dabigatrán en comparación con warfarina⁷⁴.

La preocupación generada por el pequeño aumento de IM con dabigatrán motivó un análisis detallado en el que no hubo exceso de nuevas hospitalizaciones por anginas entre los pacientes tratados con dabigatrán, con una mortalidad vascular y un beneficio clínico neto favorables a dabigatrán⁷². Un metaanálisis de siete estudios de dabigatrán frente a warfarina (FA, tromboembolia venosa, etc.) con más de 30.000 pacientes demostró un aumento significativo del 33% en IM, pero un descenso del 11% en la mortalidad por cualquier causa⁷⁵. No obstante, esto podría reflejar un mejor efecto protector de la warfarina contra el IM⁷⁶.

Según los resultados del ensayo RE-LY, el dabigatrán etexilato ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), así como en muchos países del mundo para prevenir el ACV y las embolias sistémicas. La indicación de la EMA es para pacientes con FA no valvular con al menos un factor de riesgo, concretamente: antecedentes de ACV, accidente isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica, FEVI < 40%, IC sintomática y edad ≥ 75 , o ≥ 65 años con uno de los trastornos siguientes: diabetes mellitus, coronariopatía o hipertensión. La FDA ha aprobado la dosis de 150 mg dos veces al día, y la dosis de 75 mg dos veces al día contra el deterioro renal grave, mientras que la EMA ha aprobado tanto la dosis de 110 mg dos veces al día como la de 150 mg dos veces al día.

4.2. Rivaroxabán

El ensayo aleatorizado y a doble ciego ROCKET-FA³ distribuyó aleatoriamente a 14.264 pacientes de alto riesgo con FA entre tratamiento con 20 mg de rivaroxabán una vez al día (15 mg al día para los pacientes con aclaramiento de creatinina [CrCl] estimado de 30-49 ml/min) o warfarina (tabla 4). La población tenía un riesgo considerablemente mayor de sufrir un ACV que en otros estudios sobre NACO en FA, y el TTR medio fue del 55% (mediana, 58%), menor que en otros ensayos aleatorizados. El rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en el objetivo primario de ACV y embolia sistémica, y el análisis del tratamiento por protocolo consiguió superioridad estadística (reducción del riesgo relativo [RRR] del 21%; $p = 0,015$), pero utilizando el más convencional análisis por intención de tratar, el rivaroxabán no fue superior ($p = 0,12$). No hubo reducción en las tasas de mortalidad o ACV isquémico, sino significativamente menos ACV hemorrágico y HIC. El objetivo primario de seguridad era el compuesto de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante, que no fue significativamente distinto entre el rivaroxabán y la warfarina, pero con rivaroxabán hubo un descenso significativo en hemorragias mortales y un aumento en las hemorragias gastrointestinales y las que requirieron

transfusión. El abandono temprano del tratamiento fue más común con rivaroxabán (23,9%) que con warfarina (22,4%).

Tanto la FDA como la EMA han aprobado el rivaroxabán para la prevención de ACV en la FA no valvular, igual que en otros países de todo el mundo.

4.3. Apixabán

El ensayo AVERROES² aleatorizó a 5.599 pacientes con FA —que no eran candidatos adecuados para AVK o se negaban a tomarlos— a un tratamiento a doble ciego y de doble simulación con apixabán (5 mg dos veces al día con un ajuste de la dosis a 2,5 mg dos veces al día en pacientes de edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl [133 mmol/l]) o AAS (81-324 mg/día, con un 91% tomando ≤ 162 mg/día). Tras un seguimiento medio de 1,1 años, el ensayo se interrumpió prematuramente debido a un descenso significativo del 55% en el objetivo primario de ACV o embolia sistémica con apixabán en comparación con AAS, sin diferencia significativa en las tasas de hemorragia grave o HIC entre apixabán y AAS. El apixabán se toleró ligeramente mejor y a los 2 años la tasa de abandono permanente de los tratamientos del estudio se situó en el 20,5% anual en el grupo de AAS, frente al 17,9% anual en el grupo de apixabán ($p = 0,03$).

El ensayo ARISTOTLE⁴ fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego y de doble simulación en fase III, que comparó apixabán (5 mg dos veces al día con ajuste de la dosis a 2,5 mg dos veces al día en pacientes de edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl [133 mmol/l]) con el tratamiento con warfarina a dosis ajustada, cuyo objetivo consistía en conseguir un INR 2-3 en 18.201 pacientes con FA no valvular (tabla 4). Hubo un descenso significativo en el resultado de eficacia primaria de ACV o embolia sistémica del 21% con apixabán en comparación con warfarina, con un descenso del 31% en hemorragias graves y un descenso significativo del 11% en mortalidad por cualquier causa (pero no en mortalidad cardiovascular). Las tasas de ACV hemorrágico y HIC, pero no la de ACV isquémico, fueron significativamente más bajas con apixabán que con warfarina. Las hemorragias gastrointestinales fueron similares en los grupos de tratamiento. El apixabán se toleró mejor que la warfarina, con ligeramente menos abandonos prematuros (el 25,3 frente al 27,5%). El apixabán todavía no ha conseguido la aprobación de la EMA y la FDA. Se incluye en esta guía porque podría aprobarse justo después de su publicación.

4.4. Consideraciones prácticas^a

Todos los NACO probados hasta ahora en ensayos clínicos han mostrado no inferioridad en comparación con los AVK, con más seguridad, pues siempre limitan el número de HIC. Sobre esta base, esta guía ahora los recomienda sobre los AVK para la gran mayoría de los pacientes con FA no valvular utilizados tal y como se los ha estudiado en los ensayos clínicos realizados hasta ahora. Puesto que todavía se tiene poca experiencia con estos agentes, se recomienda encarecidamente cumplir estrictamente las indicaciones aprobadas y una cuidadosa vigilancia poscomercialización.

A falta de ensayos comparativos directos, es inadecuado llegar a conclusiones definitivas sobre qué NACO es el mejor, dada la heterogeneidad de los ensayos⁷⁷. Los análisis comparativos indirectos no indican profundas divergencias entre NACO en los objetivos de eficacia, pero parece que hay menos hemorragias graves con 110 mg de dabigatrán dos veces al día y apixabán⁷⁷. Las características del paciente, la tolerabilidad del fármaco y el coste pueden ser consideraciones importantes²⁸. Se han publicado algunos datos de la relación coste-eficacia de dabigatrán en varios ámbitos de atención sanitaria, y

^aNota: dadas las múltiples consideraciones sobre cómo utilizar los NACO de manera segura en distintas situaciones clínicas de la práctica diaria, la EHRA ha elaborado material educativo adicional y una página web actualizada regularmente que aborda este tema en concreto.

Tabla 4

Resumen de los ensayos clínicos sobre los nuevos anticoagulantes frente a warfarina para la prevención de ACV en la FA no valvular

	Dabigatrán (RE-LY) ^{70,71}		Rivaroxabán (ROCKET-AF) ³		Apixabán (ARISTOTLE) ⁴		
<i>Características del fármaco</i>							
Mecanismo	Inhibidor directo de la trombina por vía oral		Inhibidor del factor Xa por vía oral		Inhibidor del factor Xa por vía oral		
Biodisponibilidad (%)	6		60-80		50		
Tiempo hasta alcanzar concentración máxima (h)	3		3		3		
Semivida (h)	12-17		5-13		9-14		
Excreción	80% renal		2/3 hepática, 1/3 renal		25% renal, 75% fecal		
Dosis	150 mg dos veces al día		20 mg una vez al día		5 mg dos veces al día		
Dosis en deterioro renal	110 mg dos veces al día		15 mg una vez al día (si CrCl 30-49 ml/min)		2,5 mg dos veces al día		
Consideraciones especiales	La absorción intestinal depende del pH y se reduce en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones Riesgo de hemorragia aumentado en pacientes que toman verapamilo/amiodarona/quinidina/ketoconazol		Se esperan concentraciones mayores en pacientes con insuficiencia renal o hepática Menor actividad en ayunas, por lo que se debería tomarlo después de comer				
<i>Características del estudio</i>							
Diseño del estudio	Aleatorizado y abierto		Aleatorizado y a doble ciego		Aleatorizado y a doble ciego		
Número de pacientes	18.111		14.264		18.201		
Seguimiento (años)	2		1,9		1,8		
Grupos aleatorizados	Warfarina a dosis ajustada frente a dosis de dabigatrán enmascaradas (150 mg dos veces al día, 110 mg dos veces al día)		Warfarina con ajuste de dosis frente a 20 mg de rivaroxabán una vez al día		Warfarina con ajuste de dosis frente a 5 mg de apixabán dos veces al día		
<i>Características basales de los pacientes</i>							
Edad (años)	71,5 ± 8,7		73 [65-78]		70 [63-76]		
Sexo masculino (%)	63,6		61,3		64,5		
CHADS ₂ (media)	2,1		3,5		2,1		
<i>Resultados (% anual)</i>							
	Warfarina (n = 6.022)	Dabigatrán 150 (n = 6.076)	Dabigatrán 110 (n = 6.015)	Warfarina (n = 7.133)	Rivaroxabán (n = 7.131)	Warfarina (n = 9.081)	Apixabán (n = 9.120)
		(RR, IC95%; p)	(RR, IC95%; p)		(HR, IC95%; p)		(HR, IC95%; p)
ACV/embolia sistémica	1,69	1,11 (0,66, 0,53-0,82; superioridad, p < 0,001)	1,53 (0,91, 0,74-1,11; no inferioridad, p < 0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,75-1,03; no inferioridad, p < 0,001, superioridad p = 0,12) (ITT)	1,6	1,27 (0,79, 0,66-0,95; no inferioridad, p = 0,01, superioridad, p = 0,01)
ACV isquémico	1,2	0,92 (0,76, 0,60-0,98; p = 0,03)	1,34 (1,11, 0,89-1,40; p = 0,35)	1,42	1,34 (0,94; 0,75-1,17; p = 0,581)	1,05	0,97 (0,92, 0,74-1,13; p = 0,42)
ACV hemorrágico	0,38	0,10 (0,26, 0,14-0,49; p < 0,001)	0,12 (0,31, 0,17-0,56; p < 0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37-0,93; p = 0,024)	0,47	0,24 (0,51, 0,35-0,75; p < 0,001)
Hemorragia grave	3,36	3,11 (0,93, 0,81-1,07; p = 0,31)	2,71 (0,80, 0,69-0,93; p = 0,003)	3,4	3,6 (p = 0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60-0,80; p < 0,001)
Hemorragia intracraneal	0,74	0,30 (0,40, 0,27-0,60; p < 0,001)	0,23 (0,31, 0,20-0,47; p < 0,001)	0,7	0,5 (0,67; 0,47-0,93; p = 0,02)	0,80	0,33 (0,42, 0,30-0,58; p < 0,001)
Hemorragia extracraneal	2,67	2,84 (1,07, 0,92-1,25; p = 0,38)	2,51 (0,94, 0,80-1,10; p = 0,45)	—	—	—	—
Hemorragia gastrointestinal	1,02	1,51 (1,50, 1,19-1,89; p < 0,001)	1,12 (1,10, 0,86-1,41; p = 0,43)	2,2	3,2 (p < 0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70-1,15; p = 0,37)
Infarto de miocardio	0,64	0,81 (1,27, 0,94-1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29, 0,96-1,75; p = 0,09)	1,1	0,9 (0,81; 0,63-1,06; p = 0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66-1,17; p = 0,37)
Muerte por cualquier causa	4,13	3,64 (0,88, 0,77-1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91, 0,80-1,03; p = 0,13)	2,2	1,9 (0,85; 0,70-1,02; p = 0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80-0,99; p = 0,047)
Abandonos al final del seguimiento (%)	10,2	15,5	14,5	22,2	23,7	27,5	25,3
Abandonos (% anual)	5,1	7,8	7,3	11,7	12,5	15,3	14,1

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonista de la vitamina K; CHADS₂: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ACV/AIT (doble); CrCl: aclaramiento de creatinina; FA: fibrilación auricular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ITT: intención de tratar; RR: riesgo relativo.

Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

parece ser que el dabigatrán es rentable para la mayoría de los pacientes⁷⁸⁻⁸¹, excepto en aquellos con INR muy bien controlado. Además, sigue habiendo dudas sobre la aplicabilidad de los datos de los NACO a pacientes muy ancianos, con múltiples comorbilidades, polimedicados y con problemas de cumplimiento, etc., que suelen estar atendidos por médicos de atención primaria. Ninguno de los nuevos ACO cuenta con un antídoto específico; dabigatrán y apixabán tienen regímenes de una dosis doble al día, y son evidentes algunas interacciones farmacológicas. Se excluyó de estos ensayos a los pacientes con deterioro renal grave y, dabigatrán en concreto tiene altas tasas de aclaramiento renal.

El beneficio clínico neto de los AVK, equilibrar los ACV isquémicos y las HIC en pacientes con FA no valvular, se ha inspirado en las tasas de ACV y hemorragias del estudio de cohorte nacional danés sobre dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, con base en los resultados de ensayos clínicos recientes sobre estos NACO⁸². Para $CHA_2DS_2-VASc = 1$, apixabán y ambas dosis de dabigatrán (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) arrojaron un beneficio clínico neto positivo, mientras que en los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ los tres NACO fueron superiores a warfarina, con un beneficio clínico neto positivo independientemente del riesgo de hemorragia.

Al cambiar de un AVK a un NACO, se debería permitir que el INR descendiese a aproximadamente 2,0 (hay diferencias transatlánticas y específicas de los NACO detalladas en los resúmenes de las características del producto y los prospectos, pero el principio es juzgar el efecto decreciente de la warfarina frente al efecto cada vez más anticoagulante de los NACO) antes de iniciar el NACO, pues producen la rápida aparición del efecto anticoagulante. Al cambiar de un NACO a un AVK, se debería iniciar el tratamiento con el AVK tras un periodo que depende de la función renal; por ejemplo, con dabigatrán se hace necesario el solapamiento con el AVK durante 2-3 días, puesto que los AVK tardan unos días en conseguir la anticoagulación terapéutica.

La adherencia al tratamiento es crucial, especialmente porque estos fármacos tienen una semivida relativamente corta, y los pacientes se quedarían sin ninguna protección anticoagulante si se saltasen más de una dosis. Todos estos fármacos son de excreción renal en cierto grado, especialmente el dabigatrán. Por lo tanto, la evaluación de la función renal (mediante CrCl) es obligatoria con todo NACO, pero especialmente para los pacientes que toman dabigatrán. De hecho, se debería supervisar la función renal de los pacientes con función normal o ($CrCl \geq 80$ ml/min) o deterioro leve ($CrCl$ 50-79 ml/min), y tal vez dos o tres veces al año la de los pacientes con deterioro renal moderado ($CrCl$ 30-49 ml/min). El dabigatrán también puede causar dispepsia, que tal vez mejore si el fármaco se toma con alimentos o utilizando un inhibidor de la bomba de protones.

Los NACO no necesitan ajuste de la dosis sobre la base de una prueba de coagulación específica (a diferencia del INR para los AVK). Existen pruebas de coagulación no específicas que se puede utilizar para comprobar si hay efecto de anticoagulación (en lugar de una intensidad de anticoagulación concreta)^{28,83}. No se debe utilizarlas para ajustar la dosis. Para dabigatrán, el tiempo de coagulación de la ecarina y el tiempo de coagulación de la trombina son pruebas útiles, y reflejan directamente la inhibición de la trombina⁸⁴; no obstante, también se puede utilizar un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) —especialmente en caso de urgencias—, aunque la correlación no es lineal, especialmente en las concentraciones más elevadas^{84,85}. El rivaroxabán prolonga el tiempo de protrombina (TP), lo que podría utilizarse como una estimación aproximada del efecto de anticoagulación⁸⁶. La prueba anti-Xa ofrece una estimación más precisa del efecto anticoagulante de los inhibidores orales del factor Xa^{86,87}.

Estos nuevos fármacos no tienen antídotos específicos y el manejo de las hemorragias es más que nada paliativo, ya que estos fármacos tienen una semivida relativamente corta (5-17 h)^{85,88}. Un pequeño estudio sugirió la normalización de la prueba de coagulación con concentrado de complejo de protrombina no activado (Cofactw, Sanquin Blood Supply; Ámsterdam, Países Bajos) administrado a pacientes

sanos y relativamente jóvenes que tomaban rivaroxabán, pero no se observó ningún efecto con el dabigatrán⁸⁹. Otro estudio halló que FEIBA® en dosis bajas (Baxter AG; Viena, Austria) revirtió la actividad anticoagulante de rivaroxabán y dabigatrán⁹⁰. No obstante, la ausencia de normalización de las pruebas de coagulación no necesariamente se correlaciona con la ausencia de efecto antihemorrágico, tal y como se ha demostrado en modelos animales⁸⁴.

El manejo perioperatorio es otra consideración importante^{88,91}. Como la acción de dabigatrán etexilato se inicia y termina rápidamente, no se necesita ningún tratamiento puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la mayoría de las intervenciones, aunque esto depende de equilibrar el riesgo de ACV/tromboembolias y el hemorrágico (para lo que se ha demostrado útil la escala HAS-BLED)⁹². Tras la cirugía, se puede volver a empezar el tratamiento con NACO tan pronto se haya conseguido una hemostasia eficaz. El efecto de los NACO será evidente a las pocas horas de administrar la primera dosis.

Los datos disponibles indican que la cardioversión voluntaria puede realizarse de manera segura con dabigatrán⁹³, con el requisito de administrar 3 semanas de anticoagulación terapéutica previa a la cardioversión, realizar la cardioversión y continuar la anticoagulación durante un mínimo de 4 semanas tras la cardioversión. Las tasas de eventos no fueron diferentes entre la cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico (ETT) y la convencional; no obstante, la adherencia al fármaco es crucial para el periodo de anticoagulación pericardioversión, ya que, a diferencia del INR para los AVK, no hay un medio fácil de evaluar la anticoagulación terapéutica. En los pacientes con factores de riesgo de ACV o de alto riesgo de recurrencia, se debería continuar el ACO a largo plazo, con un AVK o un NACO. Todavía no hay datos disponibles sobre la cardioversión con rivaroxabán o apixabán.

Actualmente no hay datos controlados sobre el perfil riesgos/beneficios de la ablación por catéter con NACO ininterrumpidamente. La ablación de un paciente que está tomando NACO ininterrumpidamente, en teoría, conlleva un pequeño riesgo, dada la ausencia de un agente para la reversión en caso de que surja la complicación de una hemorragia grave. Los datos procedentes de pequeñas series de casos indican que el manejo adecuado tras la ablación con dabigatrán se asocia con bajo riesgo de complicaciones embólicas o hemorrágicas⁹⁴, aunque una breve interrupción de dabigatrán se asocia con más complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas⁹⁵.

Los pacientes que toman NACO podrían presentarse con un síndrome coronario agudo (SCA) y/o someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP). El uso concomitante de tratamiento antiplaquetario con NACO aumenta significativamente el riesgo de hemorragia⁹⁶, como sucede al combinar cualquier ACO con la terapia antiplaquetaria. En los pacientes con FA en riesgo de sufrir un ACV, e independientemente de la escala HAS-BLED, el ACO sigue proporcionando beneficio (menos mortalidad y eventos cardiacos adversos mayores), pero con más hemorragias⁹⁷. A falta de datos sólidos, en los pacientes con FA con un SCA o ICP/colocación de un *stent*, se debería seguir las recomendaciones basadas en consensos de expertos sobre el manejo de este tipo de pacientes, tal y como se describe en las Guías de la ESC de 2010 o en el actual documento de consenso europeo o norteamericano⁹⁸⁻¹⁰⁰. Por lo tanto, es necesario un periodo de terapia triple (ACO más AAS más clopidogrel), seguido de una combinación de ACO más un único fármaco antiplaquetario, y tras 1 año el manejo para los pacientes estables puede consistir en ACO en monoterapia, que puede ser dosis ajustada de un AVK o probablemente un NACO. Cabe reseñar que el único ensayo en que no se contraindicó el uso de clopidogrel fue el RE-LY, por lo que los datos sobre la terapia triple con un NACO (administrado en dosis para la prevención de ACV en pacientes con FA) son escasos.

Un paciente que toma dabigatrán puede presentarse con un SCA y, dado el pequeño aumento numérico de episodios de IM con dabigatrán, aunque no significativo en comparación con warfarina^{71,72}, el facultativo involucrado puede considerar el uso de un AVK o un NACO alternativo (p. ej., rivaroxabán o apixabán). No hay muchas pruebas

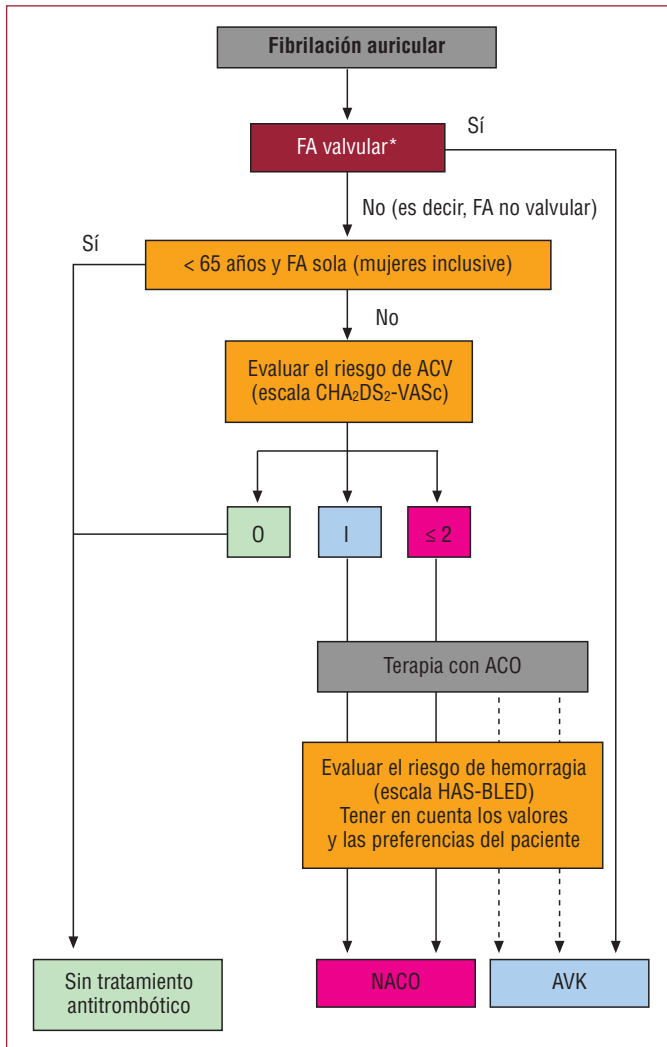


Figura 1. Elección del anticoagulante. Se debería considerar terapia antiplaquetaria con AAS más clopidogrel o, menos eficaz, AAS en monoterapia para pacientes que se niegan a tomar ningún tipo de ACO o que no toleren los anticoagulantes por razones no relacionadas con la hemorragia. Si hay contraindicaciones para ACO o la terapia antiplaquetaria, se podría considerar oclusión, cierre o escisión de la orejuela izquierda. CHA₂DS₂-VASc: verde, 0; azul, 1; rojo, ≥ 2 . Línea continua, mejor opción; línea discontinua, opción alternativa. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante oral; ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonista de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales.
*Incluye enfermedad valvular reumática y prótesis valvulares.

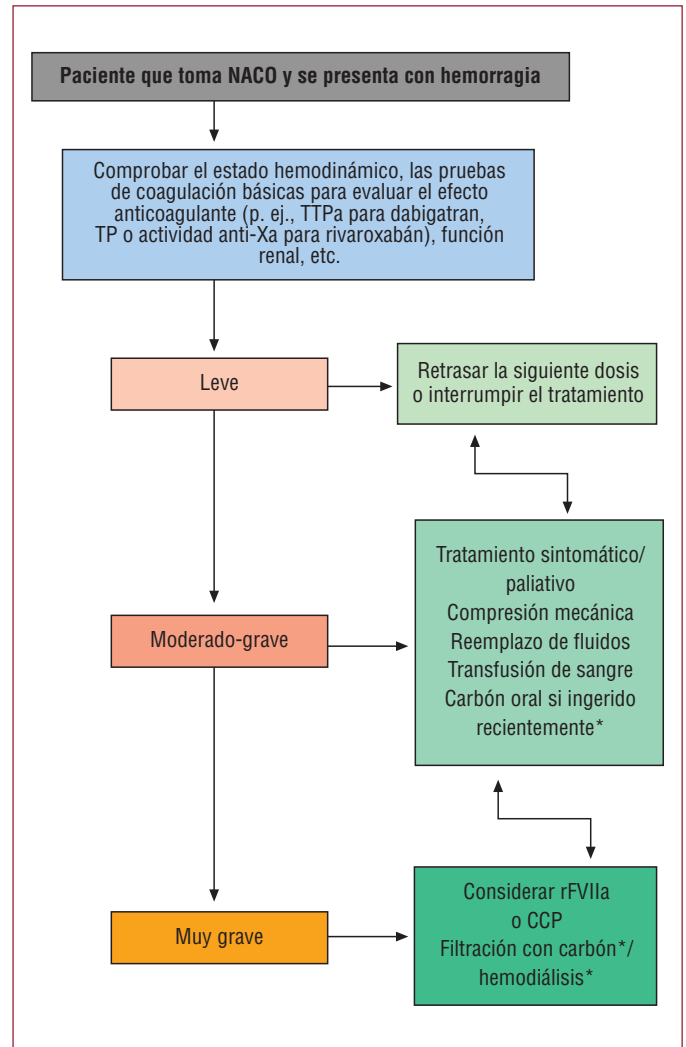


Figura 2. Manejo de la hemorragia en pacientes que toman nuevos anticoagulantes orales. NACO: nuevos anticoagulantes orales; CCP: concentrado de complejo de protrombina; rFVIIa: factor VII recombinante activado. TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.
*Con dabigatrán.

que lo respalden, puesto que los efectos relativos de dabigatrán frente a warfarina en los episodios isquémicos miocárdicos fueron parejos entre los pacientes con y sin antecedente basal de IM o coronariopatía. A pesar de que la dosis baja de rivaroxabán (2,5 o 5 mg dos veces al día) se ha utilizado con ciertos beneficios en el SCA¹⁰¹, no hay datos sobre SCA en cuanto a la dosis de rivaroxabán utilizada para la anticoagulación en la FA (20 mg una vez al día). El apixabán, utilizado en el contexto del SCA en dosis de prevención de ACV (5 mg dos veces al día) en combinación con AAS más clopidogrel, no se asoció a reducción de la tasa de eventos cardiovasculares, sino a un exceso de hemorragias graves¹⁰². Los pacientes con FA y enfermedad vascular estable (es decir, sin episodios agudos o revascularización > 12 meses, tengan enfermedad arterial periférica o coronaria) pueden ser tratados con ACO en monoterapia, ya sea AVK con ajuste de dosis o, probablemente, un NACO. Con estos pacientes estables, no hay necesidad de

AAS concomitante, que puede aumentar el riesgo de hemorragias graves, como la HIC.

Los pacientes que toman NACO también pueden presentarse con un ACV isquémico grave. Si el TTPa se prolonga en un paciente que toma dabigatrán (o el TP en el caso del rivaroxabán), debería asumirse que ese paciente está anticoagulado y no se le debería administrar trombolíticos¹⁰³. Dado que dabigatrán 150 mg dos veces al día resultó en un descenso significativo tanto de los ACV isquémicos como de los hemorrágicos, en caso de que se produjera un ACV isquémico grave mientras el paciente está tomando rivaroxabán o apixabán (ninguno de los cuales redujo significativamente los ACV isquémicos respecto a warfarina en sus ensayos respectivos), el facultativo puede considerar en su lugar el uso de 150 mg de dabigatrán dos veces al día. Los algoritmos que ilustran la elección del tratamiento antitrombótico y el manejo de la hemorragia en pacientes con FA que toman NACO se muestran en las figuras 1 y 2. Aunque se puede preferir los NACO, sobre la base de los datos de ensayos clínicos, los facultativos deberían ser conscientes de que la experiencia clínica con estos agentes sigue siendo escasa y que es necesario tener cuidado, vigilancia y más información sobre su eficacia en la práctica clínica.

Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la fibrilación auricular no valvular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la FA no valvular: general</i>			
Se recomienda tratamiento antitrombótico para prevenir tromboembolias para todos los pacientes con FA, excepto aquellos (tanto varones como mujeres) en riesgo bajo (edad < 65 años y FA sola) o con contraindicaciones	I	A	21, 63, 104, 105, 106
La elección del tratamiento antitrombótico debe basarse en los riesgos absolutos de ACV/tromboembolia y hemorrágico y en el beneficio clínico neto para el paciente concreto	I	A	21, 63, 105
La escala CHA ₂ DS ₂ -VASc se recomienda como medio para evaluar el riesgo de ACV en la FA no valvular	I	A	25, 36, 39
Para los pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 (es decir, edad < 65 años con FA sola), riesgo bajo y ningún factor de riesgo, no se recomienda ningún tratamiento antitrombótico	I	B	21, 36, 82
Para los pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2, a menos que esté contraindicado, se recomienda el tratamiento anticoagulante con: <ul style="list-style-type: none"> • AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) o • Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o • Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixabán)^d 	I	A	3, 4, 70, 82
Para los pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, basándose en una evaluación del riesgo de complicaciones hemorrágicas y las preferencias del paciente, se debe considerar el tratamiento anticoagulante con: <ul style="list-style-type: none"> • AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) o • Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o • Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixabán)^d 	IIa	A	33, 44
Las mujeres de edad < 65 y con FA sola (pero con CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 en virtud de su sexo) tienen riesgo bajo y no se debe considerar el tratamiento antitrombótico	IIa	B	33, 44
Si el paciente se niega a tomar cualquier tipo de ACO (ya sea AVK o NACO), se debe considerar tratamiento antiplaquetario mediante terapia combinada con 75-100 mg de AAS más 75 mg/día de clopidogrel (con lo que hay bajo riesgo hemorrágico) o, menos eficazmente, AAS 75-325 mg/día	IIa	B	21, 26, 51, 109
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la FA no valvular: NACO</i>			
Cuando un paciente con FA para el que se recomiendan ACO no puede utilizar un AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) debido a problemas para mantener la anticoagulación terapéutica, efectos secundarios con los AVK o imposibilidad de acudir a la monitorización y el control del INR, se recomienda un NACO: <ul style="list-style-type: none"> • Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o • Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixabán)^d 	I	B	2, 28, 65, 107
En los casos en que se recomienda ACO, en lugar de un AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) para la mayoría de los pacientes con FA no valvular, según su beneficio clínico neto, se debe considerar un NACO: <ul style="list-style-type: none"> • Un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o • Un inhibidor oral del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixabán)^d 	IIa	A	3, 4, 70, 82
Para los casos en que se prescribe dabigatrán, se debe considerar una dosis de 150 mg dos veces al día para la mayoría de los pacientes en lugar de 110 mg dos veces al día, y se recomienda la segunda en caso de: <ul style="list-style-type: none"> • Ancianos de edad ≥ 80 años • Uso concomitante de fármacos con interacciones (p. ej., verapamilo) • Riesgo hemorrágico elevado (HAS-BLED ≥ 3) • Deterioro renal moderado (CrCl 30-49 ml/min) 	IIa	B	85, 96
En el caso del rivaroxabán, se debe considerar una dosis de 20 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes en lugar de 15 mg una vez al día, y se recomienda la segunda en caso de: <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo hemorrágico elevado (HAS-BLED ≥ 3) • Deterioro renal moderado (CrCl 30-49 ml/min) 	IIa	C	3, 108
Se recomienda una evaluación basal, y regularmente después, de la función renal (mediante CrCl) en pacientes que estén iniciando tratamiento con algún NACO; debe realizarse anualmente, pero con mayor frecuencia en pacientes con deterioro renal moderado, cuyo CrCl se debe evaluar dos o tres veces al año	IIa	B	85
Los NACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) no están recomendados para pacientes con deterioro renal grave (CrCl < 30 ml/min)	III	A	3, 24, 70
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la FA no valvular: hemorragia</i>			
Se recomienda evaluar el riesgo hemorrágico al prescribir tratamiento antitrombótico (ya sea con AVK, NACO, AAS/clopidogrel o AAS solo)	I	A	25, 54, 59, 60
Se debe considerar la escala HAS-BLED como una estimación para evaluar el riesgo hemorrágico, de modo que una puntuación ≥ 3 indica «alto riesgo» y hace necesaria cierta precaución y revisiones regulares tras iniciar el tratamiento antitrombótico, ya sea con ACO o terapia antiplaquetaria (nivel de evidencia A); se debe abordar los factores de riesgo hemorrágico corregibles (p. ej., presión arterial no controlada, INR lábil si el paciente recibe tratamiento con un AVK, fármacos concomitantes [AAS, AINE, etc.], alcohol, etc.) (nivel de evidencia B); se debe utilizar la escala HAS-BLED para identificar los factores de riesgo hemorrágico modificables que haya que tratar, pero no se debe utilizar por sí sola para excluir a los pacientes del tratamiento con ACO (nivel de evidencia B)	IIa	A, B	25, 54, 60
El riesgo de hemorragia grave con terapia antiplaquetaria (con terapia combinada de AAS y clopidogrel y, especialmente en ancianos, también con AAS en monoterapia) se debe considerar similar al riesgo con ACO	IIa	B	18, 21, 23, 24, 26, 35
<i>Recomendaciones para la prevención de tromboembolias en la FA no valvular: pericardioversión</i>			
Para los pacientes con FA ≥ 48 h o cuando se desconoce la duración de la FA, se recomienda el tratamiento con ACO (p. ej., AVK con INR 2-3 o dabigatrán) durante al menos 3 semanas antes y al menos 4 semanas después de la cardioversión, independientemente del método (eléctrico o con fármacos orales/i.v.)	I	B	93
Para los pacientes con factores de riesgo de recurrencia de ACV o FA, el tratamiento con ACO, ya sea con AVK con ajuste de dosis (INR 2-3) o un NACO, se debería continuar de por vida independientemente del mantenimiento aparente del ritmo sinusal tras la cardioversión	I	B	110

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante oral; ACV: accidente cerebrovascular; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ACV (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo (femenino); CrCl: aclaramiento de creatinina; FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anómala (1 punto cada una), ACV, antecedentes o predisposición hemorrágica, INR lábil en caso de tomar warfarina, edad avanzada (es decir, > 65 años), fármacos (AAS, AINE, etc.), drogas/alcohol concomitantemente (1 punto cada una); i.v.: intravenoso; INR: cociente internacional normalizado; NACO: nuevo anticoagulante oral.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

^dApixabán (pendiente de aprobación por la EMEA y la FDA): a la espera de información sobre la prescripción.

Puntos clave

- La eficacia en prevención de ACV con AAS es débil, con potencial dañino, puesto que el riesgo de hemorragia grave (y HIC) con AAS no es significativamente distinto que con los ACO, especialmente para los ancianos.
- El uso de tratamiento antiplaquetario (como el combinado de AAS-clopidogrel o, menos eficaz, AAS en monoterapia para pacientes que no toleran la combinación AAS-clopidogrel) para la prevención de ACV en la FA debería limitarse a unos pocos pacientes con FA que se niegan a tomar ninguna forma de ACO.
- La escala CHA₂DS₂-VASc es mejor para identificar a los pacientes de «riesgo verdaderamente bajo» con FA e igual de buena, y posiblemente mejor, que escalas como la CHADS₂ para identificar a pacientes que sufrirán ACV y tromboembolias.
- La escala HAS-BLED permite a los facultativos realizar una evaluación informada del riesgo de hemorragia y, lo que es más importante, les hace pensar en los factores de riesgo hemorrágico corregibles. Se recomienda cautela y revisiones regulares para los pacientes con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 , así como esforzarse en corregir los factores de riesgo hemorrágico potencialmente reversibles. No se debería utilizar sin más una puntuación HAS-BLED elevada para excluir a los pacientes del tratamiento con ACO.
- Los NACO ofrecen más eficacia, seguridad y comodidad que la anticoagulación con AVK. De modo que para los casos en que se recomienda anticoagulación, para la mayoría de los pacientes con FA se debería considerar uno de los NACO, ya sea un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o un inhibidor del factor Xa por vía oral (p. ej., rivaroxabán, apixabán), en lugar de AVK con ajuste de dosis (INR 2-3).
- No hay pruebas suficientes para recomendar un NACO u otro, aunque algunas características del paciente, la adherencia y la tolerancia al tratamiento y el coste pueden ser consideraciones importantes a la hora de elegir el agente.

5. CIERRE DE LA OREJUELA IZQUIERDA

5.1. Fundamentos y técnicas para el cierre de la orejuela izquierda

Se considera a la orejuela izquierda (OI) el principal (aunque no el único) sitio de formación de trombos que inducen ACV isquémico en pacientes que sufren FA. La ETT detecta la mayoría de los trombos en la OI y se describen tasas de ACV bajas entre los pacientes a los que se ha extirpado quirúrgicamente la OI (aunque estos pacientes también fueron revertidos a ritmo sinusal mediante varias técnicas quirúrgicas)^{111,112}. De hecho, la escisión quirúrgica o grapado de la OI se realiza mucho como un procedimiento concomitante durante la cirugía a corazón abierto. Más recientemente, se han desarrollado técnicas epicárdicas mínimamente invasivas y técnicas transeptales intervencionistas para la oclusión del orificio de la OI para reducir el riesgo de ACV¹¹³⁻¹¹⁵. Estos dispositivos/procedimientos pueden ofrecer una alternativa a los ACO para pacientes con FA y alto riesgo de ACV pero con contraindicaciones al tratamiento crónico con ACO y, si se puede demostrar de manera concluyente la eficacia del cierre de la OI, potencialmente para reemplazar el tratamiento a largo plazo con ACO.

5.2. Resultados del cierre de la orejuela izquierda

A pesar de que se ha aplicado a nivel clínico durante décadas, no existen pruebas concluyentes de que la oclusión o escisión quirúrgica de la OI reduzca el riesgo de ACV en pacientes con FA, debido a la falta de ensayos a gran escala y controlados con un seguimiento sistemático¹¹³. Además, hay datos que apuntan a que no todos los ACV en pacientes con FA son cardioembólicos o debidos a la FA, y la OI proba-

blemente no sea la única región auricular izquierda en que pueden originarse los trombos. Esto indica que puede ser necesario dar tratamiento antitrombótico a los pacientes con FA incluso después de la escisión o cierre de la OI¹¹⁶.

Los datos procedentes de estudios retrospectivos u observacionales llevados a cabo en distintas poblaciones de pacientes han mostrado resultados contradictorios de oclusión o escisión quirúrgica de la OI¹¹⁷. Además, no se dispone de datos concluyentes sobre la mejor técnica quirúrgica para realizar el cierre de la OI. Los riesgos de la escisión quirúrgica de la OI incluyen hemorragia grave y oclusión de la OI incompleta, con riesgo residual de ACV¹¹⁷.

En estudios observacionales no aleatorizados con un número de pacientes relativamente pequeño, se ha demostrado la factibilidad de la oclusión percutánea de la OI. Actualmente, dos dispositivos autoexpandibles, el WATCHMAN (Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos) y el Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical; St. Paul, Minnesota, Estados Unidos), que se colocan transeptalmente en la OI, están disponibles para uso clínico en Europa, mientras que su evaluación en ensayos controlados sigue en curso.

El ensayo PROTECT AF (WATCHMAN LAA system for embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation PT prothrombin time) distribuyó aleatoriamente a 707 pacientes elegibles al cierre percutáneo de la OI utilizando el dispositivo WATCHMAN o ACO (INR 2-3; controles, n = 244)¹¹⁵. A los pacientes aleatorizados a oclusión de la OI se los trató con ACO durante 45 días tras el procedimiento, seguido de doble inhibición plaquetaria durante 6 meses y AAS en monoterapia como tratamiento crónico. La tasa de efectos de eficacia primarios (objetivo compuesto de ACV, muerte cardiovascular y embolia sistémica) en el grupo de oclusión de la OI no fue inferior que en el de pacientes tratados con ACO. Hubo alta tasa de efectos secundarios en el grupo de intervención, principalmente debido a las complicaciones perioperatorias. Muchos de los efectos secundarios en el grupo de intervención tuvieron lugar en las primeras etapas del ensayo, lo que señala la curva de aprendizaje del operador. El registro de acceso continuo a PROTECT AF (CAP) controla los resultados de los pacientes una vez concluida la inscripción, y muestra un «efecto curva de aprendizaje», con menores tasas de complicaciones tras la finalización del ensayo¹¹⁸. Un segundo ensayo aleatorizado, PREVAIL, actualmente está inscribiendo a pacientes.

En un estudio de viabilidad y seguridad, la oclusión de la OI con el Amplatzer Cardiac Plug se intentó en 137 de 143 pacientes, y se realizó con éxito en 132 (96%)¹¹⁴. Del total, 10 (7,0%) manifestaron complicaciones graves. Actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo aleatorizado con el dispositivo (Ensayo Amplatzer Cardiac Plug).

A pesar de que el concepto de cierre de la OI parezca razonable, las pruebas de eficacia y seguridad aún no son suficientes para recomendar estos abordajes a ningún paciente, salvo los que tienen contraindicados los ACO a largo plazo. No obstante, a falta de datos clínicos controlados, esta recomendación se basa únicamente en consenso de expertos. Además, se necesitan estudios aleatorizados, dotados

Recomendaciones para el cierre/oclusión/escisión de la OI

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se puede considerar el cierre de la OI por intervención percutánea para pacientes con alto riesgo de ACV y contraindicaciones para la anticoagulación oral a largo plazo	IIb	B	115, 118
Se puede considerar la escisión quirúrgica de la OI para pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto	IIb	C	

ACV: accidente cerebrovascular; OI: orejuela izquierda.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

de herramientas adecuadas, realizados en pacientes con alto riesgo de ACV y con seguimiento a largo plazo que comparen los cierres intervencionistas/percutáneos/quirúrgicos de la OI con el tratamiento con ACO, incluidos los NACO, para realizar la adecuada evaluación de estas técnicas. La necesidad de tratamiento con AAS de por vida tras el implante de dispositivos de cierre de la OI y el significativo riesgo hemorrágico con AAS² pueden inclinar las preferencias por la oclusión intervencionista de la OI. Hoy por hoy el cierre intervencionista de la OI no está indicado como mera alternativa al tratamiento con ACO para reducir el riesgo de ACV.

Punto clave

- La oclusión/cierre percutáneo intervencionista de la OI tiene una función en los pacientes con riesgo tromboembólico a los que no se puede tratar a largo plazo con ninguna forma de ACO.

6. CARDIOVERSIÓN CON AGENTES FARMACOLÓGICOS

Desde que se publicaron las guías de la ESC de 2010, se ha aprobado un nuevo agente antiarrítmico administrado por vía intravenosa, el vernakalant, para la cardioversión farmacológica de la FA de hasta 7 días, o hasta 3 días para pacientes tras cirugía cardíaca. Esta actualización únicamente incluye las recomendaciones modificadas desde 2010.

El vernakalant actúa preferentemente en la aurícula bloqueando varios canales iónicos, lo que resulta en la prolongación de la capacidad de refracción auricular y una ralentización de la conducción auricular dependiente de la frecuencia, si bien tiene poca repercusión en las corrientes implicadas en la repolarización ventricular. El vernakalant tiene un inicio de acción rápido y una semivida de eliminación media de 3-5 h.

6.1. Evidencias clínicas del vernakalant

La eficacia del vernakalant se investigó en un estudio de determinación de la dosis, tres estudios clínicos de tamaño medio en fase III aleatorizados y controlados con placebo, una ensayo clínico aleatorizado con amiodarona como comparador activo y un estudio abierto en fase IV (tabla 5)¹¹⁹⁻¹²⁴. En estudios en fases III y IV, el vernakalant se administró en infusión de 3 mg/kg en 10 min, y si la FA persistía tras 15 min, se administraba una segunda dosis en infusión de 2 mg/kg. Los pacientes inscritos en los estudios de vernakalant eran principalmente varones (68%), con una media de edad de 63 años, aunque aproximadamente la mitad de los pacientes tenían más de 65 años.

En los ensayos ACT, el vernakalant fue significativamente más eficaz que el placebo en revertir la FA de hasta 7 días (el 51,7 y el 51,2% en comparación con el 4 y el 3,6% respectivamente)^{120,121}. El tiempo medio hasta la reversión fue de 8-11 min, y en la mayoría de los pacientes (75-82%) se observó tras la primera dosis¹²⁵.

En comparación directa, el vernakalant fue significativamente superior a la amiodarona intravenosa en la restauración del ritmo sinusal a los 90 min (el 51,7 frente al 5,2%; $p < 0,0001$) y a las 4 h tras la infusión (el 54,4 frente al 22,6%; $p < 0,0001$)¹²⁴. Un metaanálisis de la eficacia del vernakalant demostró que los pacientes tenían 8,4 veces más probabilidades de revertir a ritmo sinusal a los 90 min tras la infusión de vernakalant que con placebo o amiodarona [intervalo de confianza del 95%, (IC95%), 4,4-16,3], sin riesgo excesivo de sufrir efectos secundarios graves (*hazard ratio* [HR] = 0,91; IC95%, 0,6-1,36)¹²⁶. En otro metaanálisis, el vernakalant se comparó favorablemente con agentes antiarrítmicos más antiguos para la cardioversión rápida (a las 2 h)¹²⁷.

El vernakalant retuvo su eficacia en subgrupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares asociadas, como cardiopatía isquémica e hipertensión. En concreto, de 274 pacientes con cardiopatía isquémica (el 41% con antecedentes de IM) incluidos en todos los estudios, la eficacia sustraída a placebo del vernakalant fue del 45,7%, en

comparación con el 47,3% de aquellos sin cardiopatía isquémica, sin exceso de efectos secundarios como hipotensión, bradicardia y arritmias ventriculares¹²⁸. No obstante, hubo tendencia a escaso beneficio en pacientes con IC¹²⁵. Más del 95% de los pacientes que pasaron a ritmo sinusal tras recibir una inyección de vernakalant se mantuvieron en ritmo sinusal a las 24 h. En los ensayos conjuntos ACT I y III, un 76% de los pacientes del grupo vernakalant recibieron tratamiento concomitante con bloqueadores beta, antagonistas del calcio o digoxina para controlar la frecuencia, y el 24% recibía tratamiento farmacológico antiarrítmico. No hubo diferencias en los efectos secundarios.

El vernakalant cardiovirtió al 47% de los pacientes con FA postoperatoria incluidos en el ACT II tras ser sometidos a cirugía cardíaca, en comparación con el 14% del grupo placebo que pasó a ritmo sinusal espontáneamente, con un tiempo medio hasta la reversión de 12 min¹²². El vernakalant fue ineficaz revirtiendo la FA de más de 7 días de duración o aleteo (*flutter*) auricular típico^{121,123,129}. La conversión de la FA a *flutter* auricular se observó en un 8,6-12,7% de los pacientes tratados con vernakalant, de los que un tercio pasó después a ritmo sinusal^{120,121}.

6.2. Seguridad del vernakalant

Los efectos secundarios más comunes del vernakalant fueron alteraciones del gusto (~30%), estornudos (16%), parestesias (10%) y náuseas (9%), que generalmente se resolvían a los 5-15 min¹²⁵. Se describen tasas similares de efectos secundarios graves con vernakalant y placebo (el 4,1 frente al 3,9%). Apareció hipotensión transitoria en aproximadamente un 5-7% de los pacientes tratados con vernakalant, pero la presión arterial regresaba al nivel basal tras aproximadamente 15-20 min. La hipotensión durante las primeras 2 h fue más común entre los pacientes con IC (16,1%), y causó el abandono del tratamiento del 2,9%¹³⁰. La bradicardia fue más común con vernakalant que con placebo, pero rara vez llevó a suspender el fármaco (0,5%). No hubo exceso de episodios de arritmia ventricular en comparación con placebo (el 5,3 frente al 6,3% a las 2 h y el 12,5 frente al 16,5% a las 24 h de iniciarse el tratamiento) y sin *torsade de pointes* secundaria al fármaco^{120,121,125}. No obstante, entre los pacientes con IC, las arritmias ventriculares no sostenidas (por lo general tripletes ventriculares y salvos) ocurrieron más a menudo con el tratamiento (el 7,3 frente al 1,6% con placebo). El intervalo QTc generalmente se prolongó 20-25 ms y el complejo QRS aumentó aproximadamente 8 ms tras la infusión de vernakalant.

Este fármaco está contraindicado en pacientes con hipotensión (presión arterial sistólica < 100 mmHg), menos de 30 días tras SCA, IC

Recomendaciones para la cardioversión farmacológica de la FA de reciente aparición

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Cuando se prefiera la cardioversión farmacológica y no haya cardiopatía estructural o esta sea mínima, se recomienda flecainida, propafenona, ibutilida o vernakalant i.v.	I	A	120, 121, 123, 124, 126, 127, 131-134
Para pacientes con FA \leq 7 días y cardiopatía estructural moderada (pero sin hipotensión < 100 mmHg, insuficiencia cardíaca en NYHA III-IV, SCA reciente < 30 días—o estenosis aórtica grave), se puede considerar vernakalant i.v.; el vernakalant se debe utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca en NYHA I-II	IIb	B	120, 121, 124, 128
Se puede considerar vernakalant i.v. para la cardioversión de la FA postoperatoria \leq 3 días para pacientes tras cirugía cardíaca	IIb	B	122

FA: fibrilación auricular; NYHA: *New York Heart Association*; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

Tabla 5

Resumen de los estudios clínicos sobre vernakalant en fibrilación/flutter auricular

Estudio	Diseño	Pacientes (n)	Cardiopatía subyacente	Duración de la FA	Tiempo hasta reversión (min), media	Reversión a ritmo sinusal frente a placebo o control (objetivo primario*)	Otros resultados de eficacia
CRAFT ¹¹⁹	Doble ciego, por intervalos de dosis, controlado con placebo, fase II	56; vernakalant 2 + 3 mg/kg, n = 18; vernakalant 0,5 + 1 mg/kg, n = 18; placebo, n = 20	Hipertensión, 57%; DM, 23%	FA 3-72 h (media, 11,5-19,5 h)	14	61% (vernakalant 2 + 3 mg) frente a 5%, p < 0,001	Tasa de reversión con vernakalant 0,5 + 1 mg/kg, 11%
ACT I ¹²⁰	Doble ciego, controlado con placebo, fase III	336; vernakalant, n = 221; placebo, n = 115	HTA, 42,5%; CI, 20,2%; IM, 9,8%; IC, 14,9%; DM, 8%	FA 3 h-45 días (media, 41,8-59,1 h); FA 3 h-7 días (media, 28,2-28,4 h), n = 220; FA 8-45 días (media, 19,4-25,5 días), n = 116	11	51,7% frente a 4%, p < 0,001	76% revertido tras monodosis; tasas de reversión en pacientes con FA ≤ 48 h, 62,1% frente a 4,9%, p < 0,001; con FA > 7 días, 7,9% frente a 0, p = 0,09
ACT II ¹²²	Doble ciego, controlado con placebo, fase III	160; vernakalant, n = 106; placebo, n = 54	CABG, 67%; cirugía valvular, 23,6%; combinada, 9,3%. HTA, 69,5%; CI, 80%; IC, 31,6%	FA 3-72 h tras 24 h-7 días de la cirugía cardiaca; flutter auricular, n = 10	12	47% frente a 14%, p < 0,001	75% revertido tras monodosis; pacientes con flutter revertidos, 0/6 frente a 1/4
ACT III ¹²¹	Doble ciego, controlado con placebo, fase III	265; vernakalant, n = 134; placebo, n = 131	HTA, 43,9%; CI, 11,8%; IM, 6,5%; IC, 19,8%; DM, 8,4%	FA 3 h-45 días; FA 3 h-7 días, n = 172; FA 8-45 días, n = 70; flutter auricular, n = 23	8	51,2% frente a 3,6%, p < 0,001	81,8% revertido tras monodosis; tasas de reversión en pacientes con FA > 7 días, 9% frente a 3%, p = 0,33; con flutter, 7,1% (1/14) frente a 0 (0/9)
ACT IV ¹²³	Estudio abierto, fase IV	167	HTA, 44%; CI, 8%; IC, 11%	FA 3 h-45 días (media, 38,5 h); FA 3 h-7 días, n = 170; FA 8-45 días, n = 69	14	50,9%	Tasas de reversión en pacientes con FA ≤ 48 h, 57,9%; con FA > 7 días, 11,6%
AVRO ¹²⁴	Doble ciego, controlado activamente (amiodarona i.v.), fase III	232; vernakalant, n = 116; amiodarona, n = 116	HTA, 71,6%; CI, 22,4%; IM, 8,2%; IC, 19,8% (NYHA I, 45,7%; NYHA II, 54,3%); cardiopatía valvular, 6,9%	FA 3-48 h (media, 17,7 h)	11	51,7% frente a 5,2%, p < 0,0001	Reducción de los síntomas a las 2 h descritos por el 53,4% de los pacientes del grupo vernakalant frente al 32,8% del grupo amiodarona, p = 0,0012
Scene 2 ¹²⁹	Doble ciego, controlado, fase II/III	54; vernakalant, n = 39; placebo, n = 15	—	Flutter auricular 3 h-45 días (media, 98-178 h)	—	3% frente a 0, p = 0,45	—

ACT: Ensayo de reversión de la arritmia auricular; AVRO: estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado activamente sobre superioridad del vernakalant frente a la amiodarona contra el inicio precoz de la fibrilación auricular; CI: cardiopatía isquémica; CRAFT: ensayo aleatorizado y controlado sobre la fibrilación auricular; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; NYHA: *New York Heart Association*.

En el estudio CRAFT de determinación de la dosis, se utilizaron dos dosis de vernakalant: bolo de 0,5 mg/kg en 10 min seguido de un bolo de 1 mg/kg o un bolo de 2 mg/kg en 10 min, seguido de un bolo de 3 mg/kg si había FA 30 min después de la primera infusión. En los posteriores estudios ACT I-IV, AVRO y Scene, se administró una infusión de 3 mg/kg en 10 min seguida de un bolo de 2 mg/kg si la FA no desaparecía a los 15 min tras la primera infusión.

No se describieron torsades de pointes a las 24 h de tratamiento; se describieron 3 casos (no relacionados con el fármaco) de torsades de pointes a las 32 h y a los 16 y 17 días, respectivamente, tras la infusión de vernakalant.

Otro ensayo (ACT V) se concluyó prematuramente tras una muerte relacionada con la infusión de vernakalant. No hay detalles disponibles.

*El objetivo primario de los estudios ACT I-IV y Scene 2 era la proporción de pacientes con FA de 3 h-7 días de duración o flutter auricular, respectivamente, que pasaron a ritmo sinusal a los 90 min de iniciarse el fármaco; el objetivo primario del estudio CRAFT era la proporción de pacientes con FA de 3-72 h de duración que pasaron a ritmo sinusal durante la infusión o a los 30 min tras la última infusión; el objetivo primario del estudio AVRO era el porcentaje de pacientes con FA de 3-48 h de duración que pasaron a ritmo sinusal a los 90 min de iniciarse el fármaco.

en clase NYHA I-II, estenosis aórtica grave y prolongación del intervalo QT (sin corregir, > 440 ms), y debería utilizarse con cautela en pacientes con IC NYHA I-II debido al mayor riesgo de hipotensión. Actualmente, se debería evitar el vernakalant en pacientes con FEVI baja (≤ 35%) debido a la escasa experiencia.

La integración de vernakalant en el esquema general para la cardioversión farmacológica y eléctrica se muestra en la figura 3.

Puntos clave

- El vernakalant es eficaz en la cardioversión de pacientes con FA ≤ 7 días o ≤ 3 días tras cirugía cardiaca y ofrece un rápido efecto antia-

rrítmico, pues en aproximadamente un 50% de los pacientes se observa la reversión a los 90 min de iniciarse el tratamiento, con una media de tiempo hasta la reversión de 8-14 min.

- El vernakalant se administra en infusión de 3 mg/kg en 10 min, y si la FA persiste tras 15 min, se puede administrar una segunda infusión de 2 mg/kg.

- El vernakalant cuenta con un perfil de seguridad satisfactorio para pacientes con una cardiopatía de mínima a moderada, incluida la cardiopatía isquémica, pero se debe utilizar con cautela en pacientes hemodinámicamente estables con IC en NYHA I-II, debido al mayor riesgo de hipotensión y arritmias ventriculares no sostenidas en este tipo de pacientes.

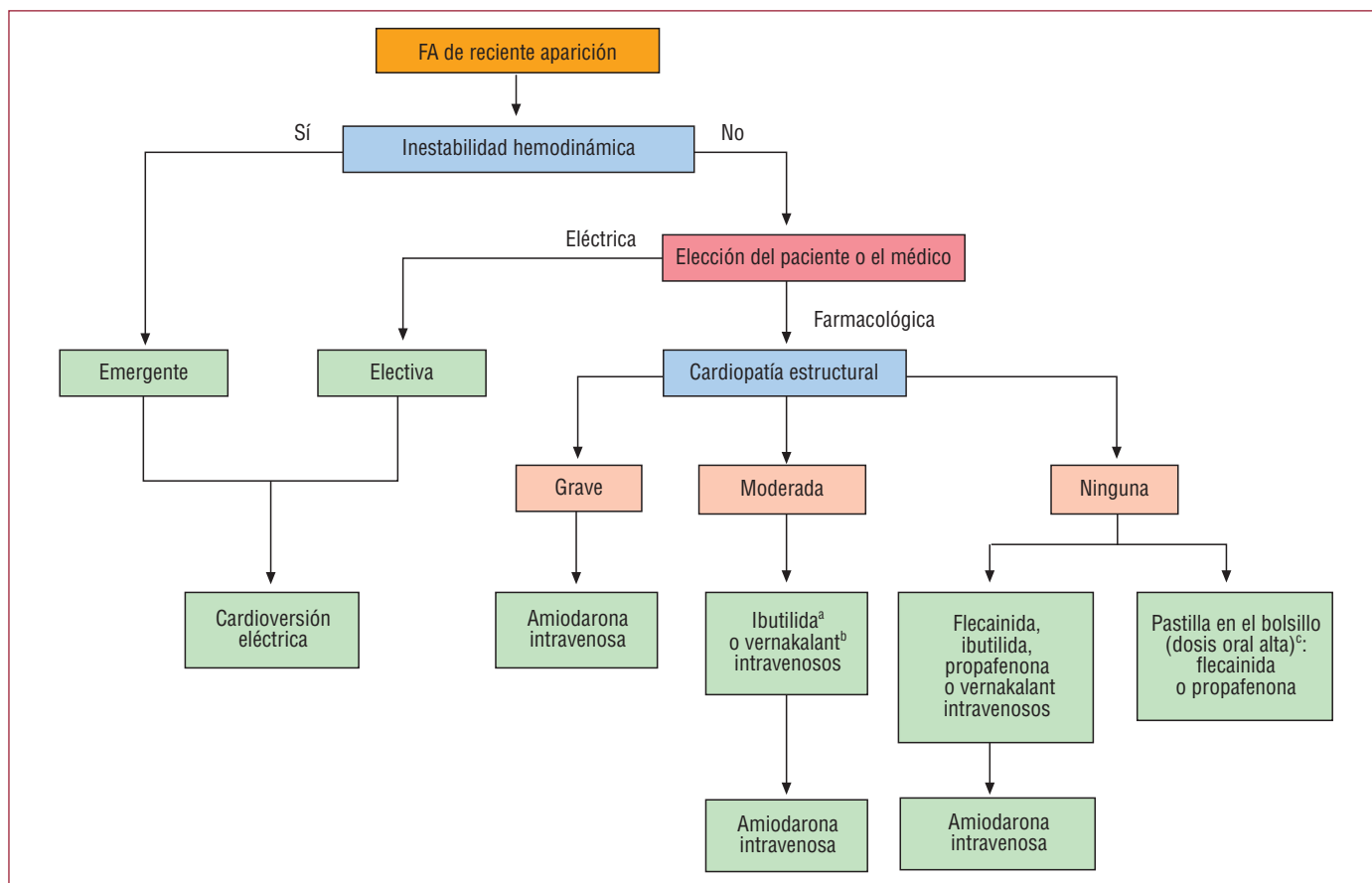


Figura 3. Indicaciones para la cardioversión eléctrica y farmacológica y elección de fármacos antiarrítmicos para la cardioversión farmacológica de pacientes con FA de reciente aparición. FA: fibrilación auricular.

^aNo se debe administrar ibutilida si hay hipertrofia ventricular izquierda significativa ($\geq 1,4$ cm).

^bNo se debe administrar vernakalant en caso de estenosis aórtica, síndrome coronario agudo, hipotensión o insuficiencia cardiaca moderada o grave. Precaución en caso de insuficiencia cardiaca leve.

^cTécnica de «pastilla en el bolsillo»: evaluación preliminar en un entorno médicamente seguro y utilizado después ambulatoriamente por el paciente.

• El vernakalant está contraindicado para pacientes con hipotensión < 100 mmHg (< 30 días), SCA reciente, IC en NYHA I-II, estenosis aórtica grave y prolongación del intervalo QT (QT sin corregir > 440 ms).

7. TRATAMIENTO CON ANTIARRÍTMICOS ORALES

7.1. Tratamiento inicial o *upstream*

En los últimos años, se ha descrito una serie de ensayos que investigan más allá del tratamiento convencional para la prevención de la FA, lo que se conoce como 'tratamiento *upstream*'^{135,136}. Ninguno de los recientes ensayos controlados con placebo a doble ciego sobre antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y la mayoría de los ensayos con ácidos grasos poliinsaturados no han podido mostrar resultados convincentes¹³⁶⁻¹⁴⁰. Ahora hay muy pocas razones para considerar el uso de tal tratamiento para la prevención de la FA recurrente en pacientes con cardiopatía subyacente leve o nula. Puede estar justificado prescribir concomitantemente un ARA-II o un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y un fármaco antiarrítmico para aumentar la probabilidad de mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión¹³⁶.

7.2. Principios del tratamiento con antiarrítmicos orales

Se puede considerar el tratamiento con antiarrítmicos orales para tratar la FA (paroxística y persistente) recurrente. Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas han confirmado la eficacia antiarrítmica a la

vez que aumentan los signos de alarma por efectos secundarios y mortalidad¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Por esta razón, es importante enfatizar que el tratamiento con antiarrítmicos se debería ofrecer sólo para controlar los síntomas resistentes debidos a la FA recurrente y debería prevalecer el principio de que la seguridad es lo primero. En este aspecto, el hallazgo de que se puede reducir o retrasar los episodios de FA persistente con tratamiento antiarrítmico a corto plazo (4 semanas tras la cardioversión) puede permitir tratamientos de menor duración.

Por lo general, el tratamiento de la FA con antiarrítmicos se ha administrado como tratamiento a largo plazo. Un ensayo publicado recientemente, el Flec-SL¹⁴⁵, distribuyó aleatoriamente a 635 pacientes (media de edad, 64 años; el 64% varones; el 97% con FEVI conservada; el 6% con coronariopatía; diámetro auricular izquierdo medio, 47 mm) a) ningún tratamiento farmacológico antiarrítmico (81 pacientes); b) tratamiento farmacológico antiarrítmico a largo plazo (263 pacientes), o c) tratamiento farmacológico antiarrítmico a corto plazo limitado a 4 semanas tras la cardioversión (261 pacientes). El ensayo probó la hipótesis de que el tratamiento a corto plazo no era inferior al tratamiento a largo plazo. Se siguió a los pacientes durante 6 meses mediante grabación telemétrica del ECG diaria por el resultado primario de FA persistente o muerte. El ensayo demostró que el tratamiento a corto plazo produce una acción antiarrítmica ligeramente inferior, pero aun así eficaz, estimada en un 80% del efecto del tratamiento a largo plazo 6 meses tras la cardioversión. Un ensayo anterior había comparado el tratamiento episódico con amiodarona frente al tratamiento continuo para evaluar el objetivo primario compuesto que contenía variables de eficacia y seguridad. En ese ensayo,

Tabla 6

Resumen de los estudios clínicos sobre dronedarona en la fibrilación auricular

Estudio	Pacientes (n)	Características del paciente	Dosis de dronedarona	Controlado con placebo	Objetivo primario	Seguimiento (meses)	Resultado	Comentarios
DAFNE ¹⁵²	199	Tras cardioversión	400 mg dos veces al día; 600 mg dos veces al día; 800 mg dos veces al día	Sí	Tiempo hasta la primera recurrencia de la FA	6	400 mg de dronedarona dos veces al día prolongaron significativamente el tiempo medio hasta la primera recurrencia de la FA frente a placebo: 60 frente a 5,3 días (p = 0,026); RRR, 55% (IC95%, 28%-72%; p = 0,001)	Dosis más altas fueron ineficaces y se asociaron a tasas de abandono del 7,6 y el 22,6%; las tasas de reversión fueron del 5,8, el 8,2 y el 14,8 frente al 3,1% con placebo
EURIDIS ¹⁵³	615	FA paroxística o persistente (tras cardioversión)	400 mg dos veces al día	Sí	Tiempo hasta la primera recurrencia de la FA	12	La media de tiempo hasta la primera recurrencia de la FA fue de 96 días con dronedarona y 41 días con placebo (p = 0,01)	La frecuencia ventricular durante la recurrencia de la FA fue significativamente menor con dronedarona
ADONIS ¹⁵³	630	FA paroxística o persistente (tras cardioversión)	400 mg dos veces al día	Sí	Tiempo hasta la primera recurrencia de la FA	12	La media de tiempo hasta la primera recurrencia de la FA fue de 158 días con dronedarona y 59 días con placebo (p = 0,002)	Dronedarona redujo la frecuencia ventricular durante la recurrencia de la FA respecto a placebo
ERATO ¹⁵⁴	630	FA permanente con frecuencia ventricular > 80 ppm con terapia de control de frecuencia	400 mg dos veces al día	Sí	Frecuencia ventricular media de 24 h a las 2 semanas	6	La frecuencia ventricular fue 12 ppm menos con dronedarona que con placebo	Los umbrales de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio fueron 24 ppm menos con dronedarona que con placebo
ANDROMEDA ¹⁴⁹	67 (1.000 planeados)	IC congestiva; FE < 0,35	400 mg dos veces al día	Sí	Mortalidad por cualquier causa	Mediana, 2	Interrupción temprana debido a mayor mortalidad en el grupo de dronedarona; mortalidad total, n = 25 en el grupo de dronedarona; n = 12 en el grupo placebo; mortalidad cardiovascular, n = 24 en el grupo dronedarona y 9 en el grupo placebo	
ATHENA ¹⁴⁸	4.628	FA paroxística o persistente con factores de riesgo	400 mg dos veces al día	Sí	Mortalidad por cualquier causa y hospitalizaciones por causa cardíaca	21 ± 5	Dronedarona redujo el objetivo primario frente a placebo en un 24% (p < 0,001)	Se redujeron hospitalizaciones CV, mortalidad CV y hospitalizaciones por FA y por SCA
DIONYSOS ¹⁵⁵	504	FA persistente	400 mg dos veces al día	Amiodarona	Recurrencia de la FA o suspensión prematura del fármaco en estudio	6	Amiodarona superior a dronedarona (p < 0,001)	
PALLAS ⁵	3.236 (10.800 planeados)	FA permanente con factores de riesgo CV	400 mg dos veces al día	Sí	1. Coprimario compuesto de ACV, IM, ES y muerte CV. 2. Coprimario compuesto de primera hospitalización no programada o muerte CV	Mediana, 3,5	Interrupción temprana debido al exceso de eventos en el grupo con dronedarona; mortalidad total, n = 25 en el grupo con dronedarona; n = 13 en el grupo con placebo; mortalidad cardiovascular, n = 21 en el grupo con dronedarona y n = 10 en el grupo con placebo	Sólo se dieron 64 de los 844 eventos del objetivo considerados

ADONIS: estudio estadounidense, australiano y africano con dronedarona contra la fibrilación o flutter auricular para el mantenimiento del ritmo sinusal; ANDROMEDA: ensayo antiarrítmico con dronedarona contra la insuficiencia cardíaca congestiva de moderada a grave que evalúa el descenso de morbilidad; ATHENA: estudio controlado con placebo, a doble ciego y de brazos paralelos para evaluar la eficacia de 400 mg de dronedarona dos veces al día para prevenir hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa en pacientes con fibrilación/flutter auricular; CV: cardiovascular; DAFNE: estudio sobre la fibrilación auricular con dronedarona tras cardioversión eléctrica; DIONYSOS: ensayo a doble ciego y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de dronedarona (400 mg dos veces al día) frente a amiodarona (600 mg una vez al día durante 28 días, después 200 mg una vez) durante al menos 6 meses para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular; ERATO: eficacia y seguridad de la dronedarona para control de la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular; ES: embolia sistémica; EURIDIS: ensayo europeo en pacientes con fibrilación o flutter auricular que reciben dronedarona para mantener el ritmo sinusal; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; RRR: reducción del riesgo relativo; SCA: síndrome coronario agudo.

la amiodarona episódica no fue tan eficaz como la amiodarona continua¹⁴⁶. Según ese ensayo y por la farmacocinética de la amiodarona, especialmente su larga semivida, no parece ser adecuada para el tratamiento farmacológico antiarrítmico a corto plazo¹⁴⁷. En conjunto, la información disponible indica que el tratamiento con antiarrítmicos a corto plazo tras la cardioversión no debería ser el tipo de tratamiento por defecto ni se debería considerar la amiodarona, pero puede ser útil en pacientes en alto riesgo de efectos secundarios inducidos por el fármaco o con recurrencias de FA infrecuentes.

7.3. Actualización sobre la dronedarona

La dronedarona es un derivado del benzofurano, estructuralmente relacionado con la amiodarona, recientemente aprobada para el tratamiento de la FA paroxística o persistente. La dronedarona es un «bloqueador multicanal» que inhibe los canales del sodio y el potasio, muestra actividad antiadrenérgica no competitiva y tiene propiedad antagonista del calcio. Este fármaco es más eficaz que el placebo para mantener el ritmo sinusal, pero inferior a la amiodarona en ese aspecto (tabla 6). En el estudio ATHENA¹⁴⁸, un amplio estudio de resultados sobre pacientes con riesgo moderado de eventos cardiovasculares y FA paroxística o persistente, la dronedarona se asoció con una reducción significativa de eventos cardiovasculares, incluido el objetivo primario combinado de hospitalizaciones cardiovasculares no programadas y muerte por cualquier causa. Otros análisis demostraron un descenso significativo en la mortalidad arrítmica, la mortalidad cardiovascular (incluida la mortalidad arrítmica) y los ACV (tabla 6).

También se observó un descenso, similar pero inesperado, de la tasa de eventos del objetivo en una pequeña población de pacientes que se mantuvieron con FA durante todo el ensayo. Por lo tanto, se llevó a cabo un ensayo aleatorizado a gran escala para comparar dronedarona con placebo en pacientes con FA permanente. Recientemente se han comunicado los resultados del estudio PALLAS⁵, en el que se aleatorizó a los pacientes con FA permanente (definida para la inclusión en el ensayo como > 6 meses) y factores de riesgo cardiovascular a 400 mg de dronedarona dos veces al día o placebo en idéntico régimen añadido al mejor tratamiento médico (tabla 6).

El ensayo planeaba incluir a 10.800 pacientes, pero el comité de control de datos lo detuvo prematuramente tras la inclusión de 3.236 pacientes, debido a un aumento de eventos cardiovasculares, incluida la muerte de causa cardiovascular, en el grupo que recibía dronedarona respecto al grupo control. El primer resultado del estudio coprimario (compuesto de ACV, IM, embolia sistémica y muerte cardiovascular) se observó en 43 pacientes que recibían dronedarona y 19 que recibían placebo (HR = 2,29; IC95%, 1,34-3,94; p = 0,002]. El objetivo secundario del estudio coprimario (primera hospitalización cardiovascular no programada o muerte) se produjo en 127 pacientes que recibían dronedarona y 67 pacientes que recibían placebo (HR = 1,95; IC95%, 1,45-2,62; p < 0,001). Hubo 21 muertes por causas cardiovasculares en el grupo dronedarona y 10 en el grupo placebo (HR = 2,11; IC95%, 1,00-4,49; p = 0,046), incluida la muerte súbita probablemente debida a arritmia de 13 y 4 pacientes respectivamente (HR = 3,26; IC95%, 1,06-10,00; p = 0,03). Sufrieron ACV 23 pacientes del grupo que a dronedarona y 10 del grupo a placebo (HR = 2,32; IC95%,

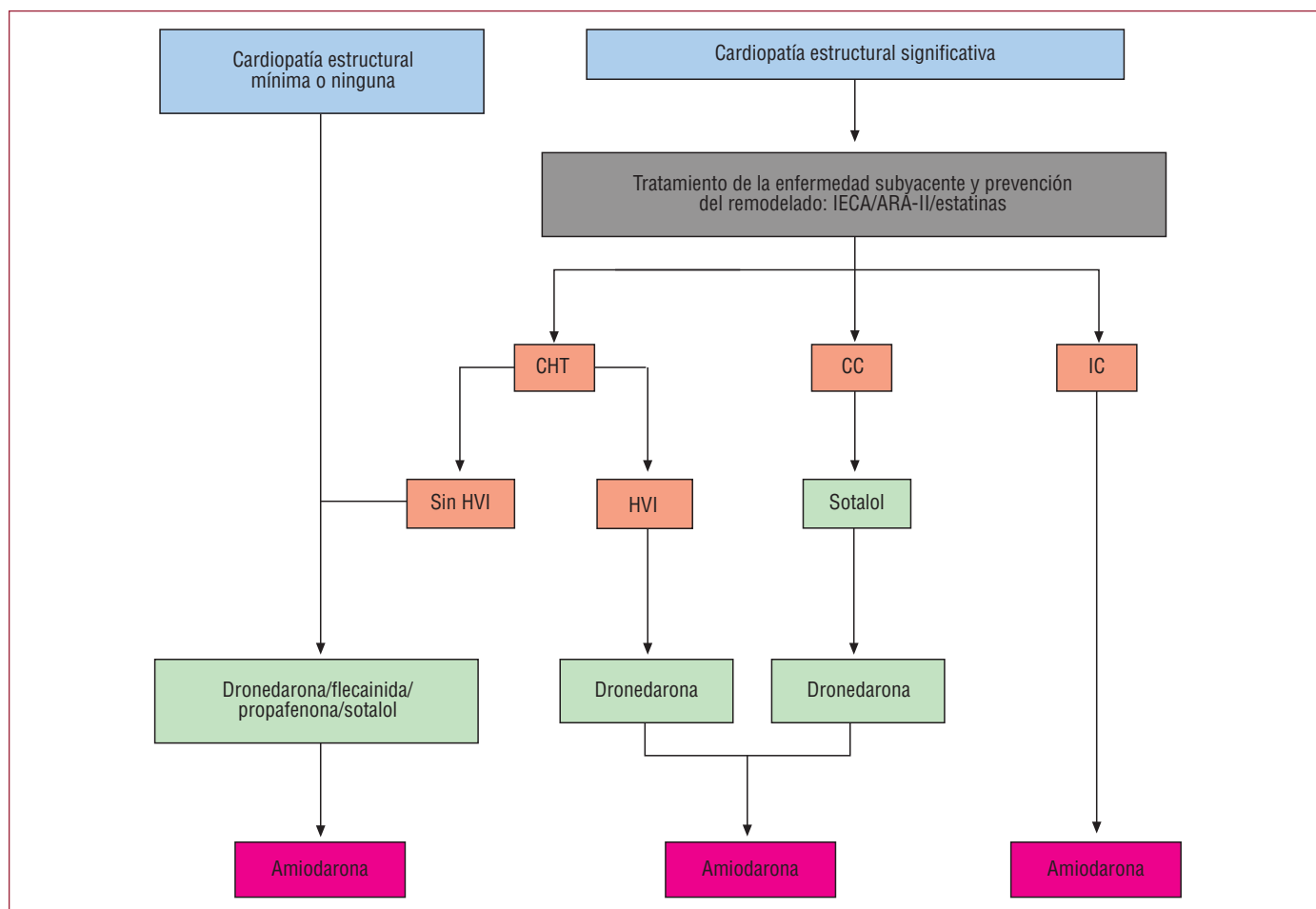


Figura 4. Elección del fármaco antiarrítmico según la enfermedad subyacente. Los agentes antiarrítmicos aparecen por orden alfabético en cada cuadro de tratamiento. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CC: cardiopatía coronaria; CHT: cardiopatía hipertensiva; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

1,11-4,88; $p = 0,02$). Requiritieron hospitalización por IC 43 pacientes a dronedarona y 24 a placebo (HR = 1,81; IC95%, 1,10-2,99; $p = 0,02$).

Las razones de que los resultados del estudio PALLAS difirieran tanto de los del ATHENA no están completamente claras. Los pacientes que participaron en el estudio PALLAS tenían mayor carga de enfermedad cardiovascular y obviamente tenían FA permanente. No hay ensayos de otros fármacos antiarrítmicos en FA permanente, por lo que no se puede comparar los resultados del PALLAS con otros estudios. Desde un punto de vista metodológico, el estudio PALLAS sólo ha recogido 64 de los 844 objetivos primarios que el estudio tenía planeados antes su conclusión. Además, la mortalidad en el grupo del estudio PALLAS que recibía placebo fue menor que la del grupo del estudio ATHENA que recibía dronedarona a pesar de la mayor carga de enfermedad cardiovascular en el primero.

Como consecuencia del estudio PALLAS, no se debería tratar con dronedarona a los pacientes con FA permanente, especialmente aquellos con una carga de enfermedad cardiovascular significativa. El fármaco puede utilizarse en pacientes con FA paroxística o persistente tras la cardioversión. La Ficha Técnica Europea del Producto revisado sobre el fármaco aconseja que el tratamiento con dronedarona sea supervisado por un «especialista», es decir, personal hospitalario o de consulta que esté familiarizado con el uso de fármacos antiarrítmicos, y es obvio que no debería iniciarlo un médico general o de familia. El control posterior también debe incluir información del especialista apropiado. Actualmente las autoridades reguladoras europeas han aprobado el uso de dronedarona para el mantenimiento del ritmo sinusal tras la cardioversión. La cardioversión puede ser espontánea o inducida y el paciente puede estar tomando dronedarona o no en el momento de la cardioversión. Una recurrencia de la FA que persiste requiere que el médico y el paciente decidan si buscar o no el ritmo sinusal (p. ej., mediante cardioversión eléctrica), en cuyo caso se puede mantener el tratamiento con dronedarona o dejar al paciente con FA, que pasaría a ser de naturaleza «permanente», en cuyo caso se debe suspender el tratamiento con dronedarona.

En la actualización más reciente de la EMEA sobre dronedarona, el fármaco estaba contraindicado para pacientes con trastornos hemodinámicos inestables, IC previa o en curso o disfunción ventricular izquierda. Para los pacientes en clase funcional NYHA III-IV, el estudio ANDROMEDA aportó evidencia de que el tratamiento con dronedarona puede resultar dañino para estos pacientes¹⁴⁹. Por otra parte, no hay evidencia científica clara de efectos dañinos del fármaco para pacientes con IC en NYHA I-II o con IC-FEC. El análisis de subgrupo del estudio PALLAS no mostró signos claros de que el grado de IC (clase funcional NYHA) o el grado de disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI) fuesen relevantes para ningún objetivo del estudio, incluidos hospitalizaciones y eventos de IC. Por otro lado, el estudio PALLAS incluyó a un elevado porcentaje de pacientes con IC previa y varios grados de descompensación cardíaca, excepto para la clase NYHA IV. Los episodios de IC en el estudio PALLAS fueron más comunes entre los pacientes con coronariopatía subyacente, pero la validez estadística de este análisis de subgrupo es incierta. El uso de la dronedarona como agente antiarrítmico en pacientes con FA recurrente e IC menos grave (clase NYHA I-II) es inadecuado a menos que no haya una alternativa oportuna.

El estudio PALLAS mostró que la dronedarona se asocia con aumento de muertes súbitas entre los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina; por lo tanto, se desaconseja el uso combinado de estos dos fármacos. No se ha documentado proarritmia con el uso de dronedarona en ningún ensayo, y hay pocos o ningún informe sobre *torsade de pointes* o taquicardia ventricular en el informe de efectos secundarios tras la aprobación. Por lo tanto, parece innecesario eliminar esta opción para el tratamiento de la hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda, en el que se cree que el riesgo de los fármacos antiarrítmicos está relacionado con la *torsade de pointes*.

Recomendaciones para los agentes antiarrítmicos orales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda dronedarona para pacientes con FA recurrente como agente antiarrítmico moderadamente eficaz para el mantenimiento del ritmo sinusal	I	A	142, 144, 153
Se puede considerar el tratamiento antiarrítmico a corto plazo (4 semanas) tras la cardioversión para determinados pacientes como aquellos en riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento	IIb	B	145
La dronedarona no está recomendada para pacientes con FA permanente	III	B	5

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

En algunos casos, la dronedarona se ha asociado con hepatotoxicidad grave. Por lo tanto, se aconseja realizar pruebas para controlar la función hepática de los pacientes que reciben tratamiento con dronedarona a largo plazo. Puesto que la dronedarona es un inhibidor de la glucoproteína P, aumenta las concentraciones plasmáticas de dabigatrán; por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de los dos fármacos.

Las actuales opciones de fármacos antiarrítmicos relacionados con la fisiopatología subyacente se muestran en la figura 4.

Puntos clave

- El tratamiento para controlar el ritmo cardíaco, ya sea con antiarrítmicos o con ablación por catéter, está indicado para aliviar los síntomas asociados con la FA.
- No se debe utilizar fármacos antiarrítmicos para controlar la frecuencia cardíaca de pacientes con FA permanente, a menos que fallen los agentes adecuados del control de la frecuencia cardíaca.
- Para pacientes seleccionados, limitar el tratamiento farmacológico antiarrítmico a 4 semanas tras la cardioversión puede ayudar a mejorar la seguridad.
- En un paciente determinado, la elección de un fármaco antiarrítmico debe estar condicionada por la seguridad aparente del fármaco. Esto es más importante que la eficacia aparente.
- La dronedarona es adecuada para mantener el ritmo sinusal de pacientes con FA paroxística o persistente.
- No se debe administrar dronedarona a pacientes con IC moderada o grave y se debe evitar en pacientes con IC menos grave si hay una alternativa adecuada.

8. ABLACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR POR CATÉTER

8.1. Nuevas pruebas de la ablación por catéter

Desde la publicación de las Guías de la ESC sobre FA en 2010, se han publicado varios conjuntos de datos. El ensayo aleatorizado MANTRA-PAF¹⁵⁶ comparó en 294 pacientes la ablación de la FA por catéter con el tratamiento con antiarrítmicos como intervención de primera línea para control del ritmo. Tras 24 meses de seguimiento, significativamente más pacientes del grupo de ablación no presentaban ningún tipo de FA ni FA sintomática. La calidad de vida era significativamente mejor en el grupo de ablación a los 12 y los 24 meses. No obstante, la carga de FA total no fue significativamente diferente entre ambos grupos. Se ha difundido información similar de los resultados del ensayo RAAFT II¹⁵⁸.

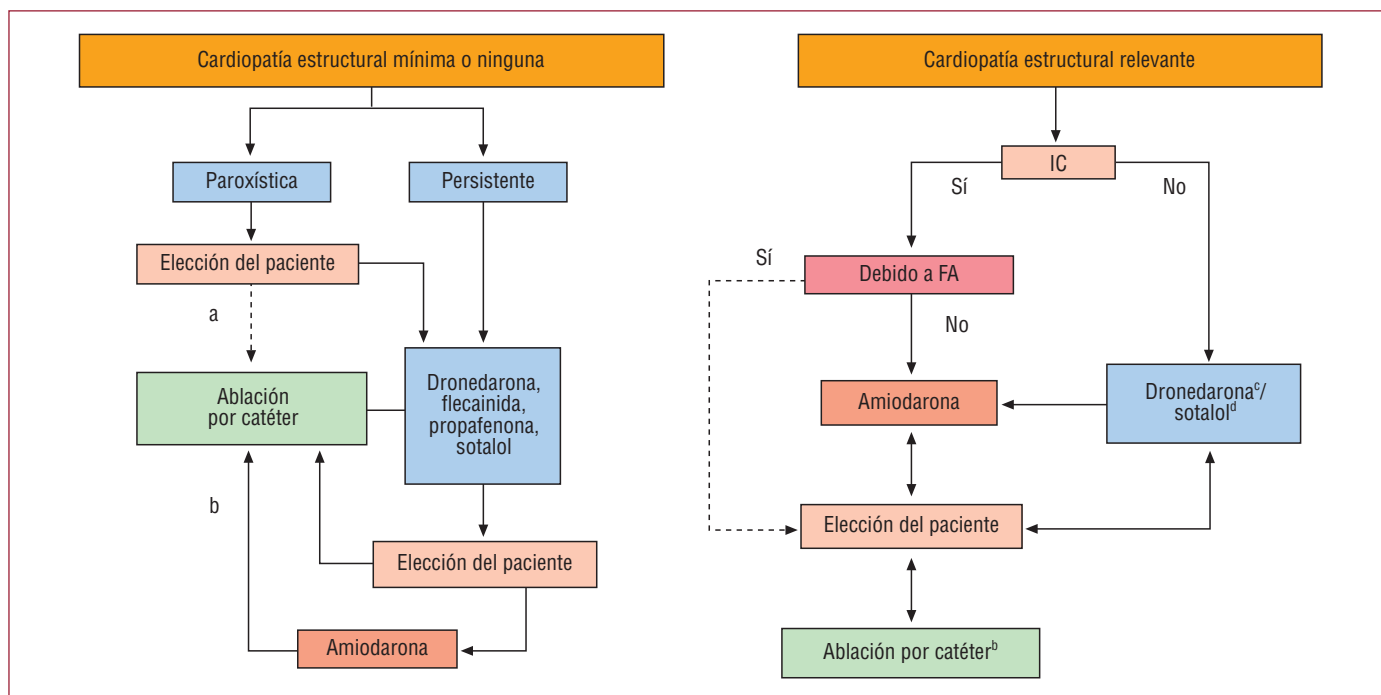


Figura 5. Fármacos antiarrítmicos y ablación auricular izquierda para el control del ritmo cardíaco en la fibrilación auricular. FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca.

^aSuele ser adecuado el aislamiento venoso pulmonar.

^bPodría ser necesaria una ablación auricular izquierda más extensa.

^cPrecaución en cardiopatía coronaria.

^dNo recomendada en hipertrofia ventricular izquierda. Insuficiencia cardíaca por FA: taquicardiomiopatía.

Estos datos respaldan la recomendación de 2012 de que es razonable recomendar la ablación por catéter como tratamiento de primera línea para el control del ritmo cardíaco de la FA en pacientes seleccionados, es decir, aquellos con FA paroxística que prefieren un tratamiento intervencionista con bajo perfil de riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento¹⁵⁸. Sin bien es cierto que por lo general con datos no aleatorizados de un único centro, otros informes también corroboran que la ablación por catéter es más eficaz que el tratamiento con antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal de los pacientes con FA, en su mayoría pacientes sin cardiopatía estructural marcada, con puntuación CHA₂DS₂-VASc baja y FA paroxística. Todos estos datos respaldan lo comunicado en las guías de que la ablación de la FA por catéter es más eficaz que el tratamiento con antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal.

El ensayo FAST comparó los resultados de la ablación por catéter y la ablación quirúrgica en una población de pacientes relativamente pequeña y con un diseño aleatorizado. El resultado del ritmo fue mejor tras la ablación quirúrgica. No obstante, la tasa de complicaciones tras la ablación quirúrgica fue significativamente mayor que con la ablación por catéter¹⁵⁹. Otro ensayo reciente¹⁶⁰ ha destacado que los abordajes quirúrgicos para la ablación de la FA presentan dificultades técnicas, especialmente en lo que respecta a las líneas transmuralas.

Mientras que la ablación por catéter es más eficaz que el tratamiento con antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal, el número de recurrencias de FA durante el seguimiento a largo plazo parece ser significativo. Varios informes recientes demuestran que las recurrencias tardías de la FA son comunes, incluso cuando los pacientes aptos con FA «sola» o «casi sola» se someten a ablación por catéter en centros con experiencia¹⁶¹⁻¹⁶³. El más importante factor predictivo de esta recurrencia tardía parece ser la recurrencia temprana de la FA tras el procedimiento de ablación¹⁶⁴⁻¹⁶⁷, lo que indica que la persistencia de la recurrencia temprana es mucho más frecuente que la verdadera recurrencia tardía. No obstante, una baja tasa de recurrencias, que puede

deberse a la progresión del daño auricular, se sigue sumando a importantes tasas de recurrencia a largo plazo¹⁶⁸. Prácticamente todos los estudios sobre ablación de la FA por catéter dependen del aislamiento de la vena pulmonar como diana del procedimiento. Actualmente se está estudiando si se necesita el aislamiento completo de las venas pulmonares para conseguir el efecto terapéutico.

Aunque sea eficaz, la ablación de la FA por catéter conlleva un importante riesgo de de complicaciones graves¹⁶⁹. Esto se refleja en la reciente publicación del estudio piloto sobre la ablación de la FA en el *EURObservational Research Programme*¹⁷⁰. En esta encuesta, que describe el resultado de más de 1.000 procedimientos de ablación llevados a cabo en centros de alto volumen por toda Europa, la tasa de complicaciones agudas graves fue del 0,6% de ACV, el 1,3% de taponamientos, el 1,3% de complicaciones vasculares periféricas y aproximadamente el 2% de pericarditis. Se han descrito similares tasas de complicaciones en un importante centro de ablación de Estados Unidos y, ya disponible en la publicación de las Guías de la ESC de 2010, la *Worldwide AF Survey*^{171,172}. Esta información proviene de registros voluntarios y tiene la tendencia inherente a influir en los centros con experiencia; la verdadera tasa de complicaciones puede ser mayor. En un muy reciente análisis de una base de datos médica con 4.156 pacientes sometidos a su ablación inicial entre 2005 y 2008, la tasa de complicaciones fue del 5% y la de hospitalización por cualquier causa durante el primer año tras la ablación por catéter fue del 38,5%¹⁷³. Además, varios informes indican que los procedimientos de ablación por catéter pueden inducir infartos cerebrales silentes, detectables mediante imágenes de resonancia magnética cerebral¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Según varios estudios, la incidencia de infarto cerebral silente varía significativamente entre las distintas tecnologías de ablación, aproximadamente entre el 4 y el 35%^{174,175,177}. No se entiende por completo las razones de estas diferencias, pero parece que aumentan con el uso de técnicas de ablación específicas. Aunque el significado clínico del infarto cerebral silente no está claro, hay que considerar detenidamente estos riesgos al elegir una técnica o herramienta de

ablación. Hay una necesidad clara y no satisfecha de desarrollar tecnologías más seguras para la ablación de la FA^{174,177}. Datos monocéntricos indican que los pacientes varones con bajo riesgo de ACV (CHA₂DS₂-VASc 0-1) tienen menos probabilidad de sufrir tales complicaciones que los pacientes de más edad, las mujeres y los pacientes con mayor riesgo de ACV¹⁷¹.

Pasarán algunos años antes de que los extensos estudios de resultado sobre la terapia de control del ritmo cardiaco basada en la ablación publiquen los resultados primarios^{178,179}. Hasta entonces, es necesario sopesar cuidadosamente el riesgo asociado con la ablación de la FA frente al beneficio en los síntomas del sujeto.

8.2. Ablación por catéter en pacientes con insuficiencia cardiaca

La FA con IC-FEB concomitante sigue siendo un reto cuando se necesita tratamiento para controlar el ritmo cardiaco. Las recomendaciones revisadas del tratamiento con antiarrítmicos dejan la amiodarona como el único agente antiarrítmico disponible en este ámbito (fig. 4). Muchos pacientes pueden volverse asintomáticos o ligeramente sintomáticos (EHRA I-II) con esta terapia, especialmente cuando la IC y la frecuencia cardiaca están bien controladas. En los pacientes que sufren recurrencias de FA sintomáticas con el tratamiento con amiodarona, la ablación por catéter sigue siendo la única opción para el tratamiento escalonado del control del ritmo cardiaco. Los principios fundamentales del tratamiento del control del ritmo cardiaco se aplican también a este grupo de pacientes, específicamente que el tratamiento de control del ritmo está indicado para mejorar los síntomas relacionados con la FA (puntuación EHRA II-IV) y que se debe mantener el tratamiento con ACO, puesto que es probable que la arritmia se produzca. Hay que resaltar que la probabilidad de mantener el ritmo sinusal tras la ablación por catéter es menor y que los riesgos relacionados con el procedimiento pueden ser más altos en los pacientes con IC. Además, la evaluación correcta de los síntomas relacionados con la FA puede ser más difícil con el solapamiento de los síntomas de la IC, lo que resalta la necesidad de una decisión individualizada y fundamentada para la ablación por catéter en pacientes con IC. En pacientes con IC seleccionados y en tratamiento en centros con mucha experiencia, la ablación por catéter de la FA puede proporcionar mejoría de la función ventricular izquierda. Estas recomendaciones se resumen en la figura 5.

8.3. Terapia anticoagulante periablación

Hay consenso en que los ACO son útiles en la prevención de complicaciones tromboembólicas en los procedimientos de ablación¹⁸⁰. Esto se aplica tanto a los pacientes que tienen indicación para el tratamiento con ACO de larga duración como a los pacientes sin factores de riesgo de ACV, lo que resalta que, de algún modo, la ablación aumenta el riesgo de ACV en el momento del procedimiento.

Desde las Guías sobre la FA de 2010, ha habido varios informes que indican que la ablación de la FA por catéter puede realizarse con menos complicaciones si se continúa el tratamiento con ACO (por lo general AVK con INR 2-3)¹⁸¹⁻¹⁸⁴, entre ellos un informe sobre el resultado del taponamiento cardiaco inducido por la ablación en pacientes con y sin anticoagulación continua durante el procedimiento¹⁸⁵. Estos informes concluyen que el tratamiento continuo con ACO es seguro durante los procedimientos de ablación, en línea con las recomendaciones previas sobre procedimientos de revascularización coronaria⁹⁵⁻⁹⁸. La continuación del tratamiento con ACO también se recomienda en la reciente declaración de consenso de la HRS/EHRA/APHRS sobre la ablación de la FA, como alternativa a un tratamiento puente con heparina, para pacientes tratados mediante anticoagulación con AVK antes de la ablación por catéter¹⁸⁶. La experiencia con los NACO es escasa. Los informes iniciales, pese a utilizar protocolos no estandarizados para el uso de NACO periablación, señalan que el

riesgo de ACV puede aumentar ligeramente, lo que va en contra del sentido común a la luz de los efectos de los NACO para la prevención de ACV en la FA en general⁹⁵. Mientras se desconoce el riesgo relativo exacto de anticoagular ininterrumpidamente con NACO periablación, se conoce el riesgo de eventos hemorrágicos al cambiar de anticoagulantes o administrarlos como terapia puente^{52,186}. Para los pacientes a los que se retira los ACO antes del procedimiento de ablación, parece ser razonable iniciar la anticoagulación con NACO poco después del procedimiento de ablación. Este abordaje también debe evitar cualquier puente con heparina.

Por lo tanto, para los pacientes anticoagulados con AVK, actualmente recomendamos la ablación de la FA por catéter con anticoagulación continua. El tratamiento anticoagulante debe mantenerse en la parte baja del intervalo terapéutico (como INR 2-2,5) durante la ablación. Tal régimen puede ayudar a reducir los ACV perioperatorios e incluso los infartos cerebrales silentes. Como ya se hizo en las guías de 2010¹, se recomienda continuar a largo plazo con los ACO tras la ablación en todos los pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , independientemente del éxito aparente de la intervención.

8.4. La seguridad es lo primero

Hay muchas tecnologías en evolución que pueden ayudar a reducir el riesgo de complicaciones perioperatorias durante la ablación de la FA^{174,187}. Como ya se ha mencionado, mejorar la seguridad de la ablación por catéter debe ser un objetivo primario en el ulterior desarrollo de este tratamiento¹⁷⁸. No obstante, las consideraciones fisiopatológicas indican que el tratamiento de control del ritmo puede realizarse mejor justo después del diagnóstico inicial, puesto que ese periodo puede ofrecer una «ventana de oportunidad» para el tratamiento eficaz del control del ritmo^{178,187,188}. Este concepto claramente requiere de pruebas en ensayos controlados.

Recomendaciones para la ablación auricular izquierda

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
La ablación por catéter de la FA paroxística sintomática de pacientes con recurrencias sintomáticas de la FA en tratamiento farmacológico antiarrítmico (amiodarona, dronedarona, flecaínida, propafenona, sotalol) que preferirían un tratamiento de control del ritmo cardiaco más intenso está recomendada si la realiza un electrofisiólogo con la formación adecuada y en un centro con experiencia	I	A	192, 193
La ablación por catéter de la FA debería tratar el aislamiento de las venas pulmonares	Ila	A	170, 172, 192, 194
Se debe considerar la ablación de la FA por catéter como tratamiento de primera línea para determinados pacientes con FA paroxística sintomática y alternativo al tratamiento con fármacos antiarrítmicos, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, los beneficios y los riesgos	Ila	B	156-158
Cuando se programe ablación de la FA por catéter, se debe considerar mantener la anticoagulación oral con un AVK durante el procedimiento, manteniendo un INR próximo a 2,0	Ila	B	170, 181-184
Cuando la FA recurra en las primeras 6 semanas tras la ablación por catéter, se debe considerar monitorización del ritmo cardiaco	Ila	B	195

FA: fibrilación auricular; INR: cociente internacional normalizado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

8.5. Nuevas consideraciones para la ablación de la fibrilación auricular por catéter

En las guías de la ESC de 2010, la ablación de la FA paroxística sintomática por catéter tras el fracaso del tratamiento con antiarrítmicos se clasificó como de clase IIa con nivel de recomendación A. Considerando los resultados de los estudios aleatorizados sobre la ablación de la FA por catéter frente a tratamiento con antiarrítmicos y la reciente publicación de ensayos aleatorizados y no aleatorizados^{156,158,189,190}, es razonable elevar la categoría de esta recomendación a clase I, siempre que operadores especializados realicen la ablación. Esto está en línea con la actualización detallada de 2011 de la ACCF/AHA y HRS y la declaración de consenso de expertos de 2012 sobre la ablación por catéter y quirúrgica redactada conjuntamente con la EHRA^{6,186}. Para los pacientes con FA paroxística muy sintomática y bajo perfil de riesgo para ello, se debería considerar de entrada la ablación por catéter^{156,190,191}.

Estas recomendaciones están circunscritas a: a) investigadores/centros muy especializados; b) selección adecuada de los pacientes; c) evaluación detallada de las alternativas de tratamiento, y d) las preferencias del paciente. Para los pacientes con FA persistente y refractaria a los fármacos y FA persistente y constante, no hay cambios en las recomendaciones. Actualmente no hay pruebas para recomendar la ablación de la FA por catéter en pacientes asintomáticos.

Puntos clave

- La ablación por catéter está recomendada como alternativa al tratamiento con antiarrítmicos para pacientes con FA paroxística recurrente y sintomática en tratamiento con antiarrítmicos, siempre que lleve a cabo el procedimiento un operador especializado.
- Se puede considerar la continuación del tratamiento oral con AVK durante el procedimiento de ablación, pero faltan datos sólidos sobre los NACO.
- Para pacientes seleccionados con FA paroxística y sin cardiopatía estructural, es razonable la ablación auricular izquierda como tratamiento de primera línea.

9. OBSERVACIONES FINALES

Este documento es una actualización de las guías de la ESC de 2010 sobre el manejo de la FA. No pretende ser una nueva guía exhaustiva y hay muchas otras áreas en que podría ser útil hacer pequeñas revisiones de las Guías de 2010, que deberán esperar a otra actualización o una guía nueva. En los casos pertinentes, se han actualizado organigramas y tablas. Esta actualización detallada se publicará de forma independiente y no se incorporará en su totalidad a las guías originales en una única publicación. Se publicará una guía de bolsillo con todas las recomendaciones, organigramas y tablas totalmente integrados.

El texto del CME «Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012» está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja conforme a las normas de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), que es una institución perteneciente a la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). De acuerdo con las directrices de la EBAC/EACCME, todos los autores que participan en este programa han declarado posibles conflictos de intereses que podrían dar origen a sesgos en el artículo. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los conflictos de intereses potenciales pertinentes al programa sean declarados a los participantes antes de las actividades del CME. Las preguntas del CME sobre este artículo están disponibles en: *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360-420.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al; PALLAS Investigators. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 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.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:1144-50.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al; American College of Chest Physicians. 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:e531S-75S.
- Skane AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial fibrillation Guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125-36.
- Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012;379:648-61.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace*. 2012;14:8-27.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120-9.
- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121:1904-11.
- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening vs. routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:383.
- Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) vs. routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
- Lip G. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42 Suppl 18:35-44.
- Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:344-51.
- Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost*. 2012;107:1053-65.
- Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, et al; AFNET registry investigators. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost*. 2011;105:1010-23.
- Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:602-6.

21. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2011;106:739-49.
22. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:34-44.
23. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin vs. aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
24. Rash A, Downes T, Portner R, YeoWW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007;36:151-6.
25. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33:1500-10.
26. 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.
27. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:209-16.
28. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al; Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1413-25.
29. 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.
30. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation—friend or foe? *Thromb Haemost.* 2010;104:45-8.
31. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS₂ clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011;106:528-38.
32. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation—a nationwide database analysis. *Atherosclerosis.* 2011;217:292-5.
33. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2012;141:147-53.
34. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med.* 2012;125:826.e13-23.
35. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2009;40:1410-6.
36. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124.
37. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'low' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:319-26.
38. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107:1172-9.
39. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
40. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-54.
41. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295-304.
42. AF-Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med.* 1998;158:1316-20.
43. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:295-301.
44. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e3522.
45. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA.* 2012;307:1952-8.
46. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011;9:39-48.
47. Abu-Assi E, Otero-Raviña F, Allut Vidal G, Coutado Méndez A, Vaamonde Mosquera L, Sánchez Loureiro M, et al; on behalf of Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2011 Nov 19 [Epub ahead of print].
48. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, et al; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke.* 2011;42:1768-70.
49. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, et al. CHADS(2) and CHA(2) DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2380-5.
50. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1339-48.
51. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, et al; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med.* 2011;155:579-86.
52. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace.* 2011;13:723-46.
53. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
54. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly 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.
55. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
56. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.
57. Roldán V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest.* 2012 June 21. doi:10.1378/chest.12-0608.
58. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller HR, Lip GYH. Performance of the HEMORR₂HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861-7.
59. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173-80.
60. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff 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.
61. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:312-8.
62. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:860-5.
63. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125:2298-307.
64. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118:2029-37.
65. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, Van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:968-77.
66. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975-83.
67. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124:37-41.
68. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2010;104:49-60.
69. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160:635-41.

70. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6.
72. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76.
73. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:660-7.
74. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2246-53.
75. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:397-402.
76. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med*. 2010;123:785-9.
77. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738-46.
78. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154:1-11.
79. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost*. 2011;105:908-19.
80. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate vs. warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011;343:d6333.
81. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123:2562-70.
82. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:584-9.
83. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2012;107:985-97.
84. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate —a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27.
85. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, Van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012;107:838-47.
86. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost*. 2011;105:735-6.
87. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010;104:1263-71.
88. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, et al; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost*. 2011;106:868-76.
89. 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.
90. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108:217-24.
91. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al; Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669-76.
92. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistry (BORDER). *Thromb Haemost*. 2012;108:65-73.
93. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-6.
94. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;23:264-8.
95. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, et al. Feasibility and safety of dabigatran vs. warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1168-74.
96. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
97. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, Valencia J, Manzano-Fernández S, Caballero L, et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:459-66.
98. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur Heart J*. 2010;31:1311-8.
99. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marin F, Rubboli A, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost*. 2011;106:569-71.
100. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*. 2011;106:572-84.
101. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
102. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
103. Matute MC, Masjuan J, Egido JA, Fuentes B, Simal P, Díaz-Otero F, et al. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:231-9.
104. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:319-26.
105. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomeroy NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297-305.
106. De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J, Chrolavicius S, Budaj A, Morais J, et al. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J*. 2010;31:2133-40.
107. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006;37:1075-80.
108. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-94.
109. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin vs. 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.
110. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13.
111. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411-20.
112. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:250-62.
113. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*. 2010;6:220-6.
114. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:700-6.
115. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
116. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation*. 2009;120:1927-32; discussion, 32.
117. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:306-11.

118. 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.
119. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Phaneuf D, et al; CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2355-61.
120. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117:1518-25.
121. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;106:1277-83.
122. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. 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.
123. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J*. 2010;159:1095-101.
124. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al; AVRO Investigators. 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.
125. FDA. Briefing materials for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee December 11, 2007. Kynapid (vernakalant hydrochloride injection) NDA 22-034. Astellas Pharma US, Inc.
126. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, Marsiliani D, Carroccia A, Gentiloni Silveri N, et al. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European Medicines Agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2011 Dec 13 [Epub ahead of print].
127. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26:167-79.
128. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beach GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2011 November 21. doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.108.
129. Camm AJ, Toft E, Torp-Pedersen C, Vijayaraman P, Juul-Møller S, Ip J, et al; Scene 2 Investigators. Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Europace*. 2012;14:804-9.
130. E.U. Summary of Product Characteristics, Brinavess, MSD, 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf
131. Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;44:121-52.
132. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT; Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation*. 1996;94:1613-2152.
133. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, Lewis WR, Dunn GH, Perry KT, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1414-9.
134. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, et al; Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. *Heart*. 1998;79:568-75.
135. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13:308-28.
136. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*. 2011;13:610-25.
137. Goette A, Schön N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Häusler KG, et al. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:43-51.
138. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, et al; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011;13:473-9.
139. Bianconi L, Calò L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicenter study. *Europace*. 2011;13:174-81.
140. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2363-72.
141. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:719-28.
142. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329-45.
143. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1089-95.
144. Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2012 March 31. doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.070.
145. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380:238-46.
146. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, et al; CONVERT Investigators. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1784-92.
147. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100:2025-34.
148. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
149. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-87.
150. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. Dronedarone therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15 Suppl 4:S19-23.
151. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate vs. rhythm management controversy. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42 Suppl 18:23-34.
152. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481-7.
153. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
154. Davy JM, Herold M, Högund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156:527.e1-9.
155. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone vs. amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597-605.
156. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmic drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012 [en prensa].
157. Morillo C, Verma A, Kuck KH, et al. Radiofrequency Ablation vs. Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: (RAAFT 2): A randomized trial. *Heart Rhythm Society 2012 Scientific Sessions*; May 11, 2012; Boston, Massachusetts, Estados Unidos. Abstract LB02-1.
158. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2634-40.
159. Boersma LV, Castella M, Van Boven W, Berrueto A, Yilmaz A, Nadal M, et al. Atrial fibrillation catheter ablation vs. surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*. 2012;125:23-30.
160. Pison L, La Meir M, Van Opstal J, Blaauw Y, Maessen J, Crijns HJ. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:54-61.
161. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:160-6.
162. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122:2368-77.
163. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:237-42.
164. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12:173-80.
165. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:100-4.
166. Lellouche N, Jaïs P, Nault I, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:599-605.
167. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Bairamova S, Losik D, Turov A, et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*. 2012 March 23. doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.047.
168. Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:137-41.

169. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:163–8.
170. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, et al; on behalf of the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational research programme: the atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1094–103.
171. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, Alhumaid F, Needleman M, Edwards D, et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8:1869–74.
172. Cappato R, Calkins H, Chen SA, 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.
173. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:143–9.
174. Herrera Sikiódy C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:681–8.
175. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation*. 2010;121:2550–6.
176. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:265–70.
177. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:961–8.
178. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace*. 2009;11:860–85.
179. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidebuchel H, Aliot E, Kautzner J, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:1517–25.
180. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H, Akoum N, Rittger H, Clifford SM, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:995–9.
181. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M, Hunter RJ, Abrams DJ, Dhinoja M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:265–70.
182. Gautam S, John RM, Stevenson WG, Jain R, Epstein LM, Tedrow U, et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:248–54.
183. Gopinath D, Lewis WR, Di Biase L, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation on therapeutic coumadin: special considerations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:236–9.
184. Hakalahti A, Uusimaa P, Ylitalo K, Raatikainen MJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011;13:640–5.
185. Latchamsetty R, Gautam S, Bhakta D, Chugh A, John RM, Epstein LM, et al. Management and outcomes of cardiac tamponade during atrial fibrillation ablation in the presence of therapeutic anticoagulation with warfarin. *Heart Rhythm*. 2011;8:805–8.
186. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528–606.
187. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – A report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14:8–27.
188. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidebuchel H, Aliot E, Kautzner J, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:1517–25.
189. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:808–14.
190. Tanner H, Makowski K, Roten L, Seiler J, Schwick N, Müller C, et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Europace*. 2011;13:646–53.
191. Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2296–304.
192. 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.
193. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333–40.
194. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–66.
195. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:11–4.