

ARRITMIAS – FIBRILACIÓN AURICULAR

Existen dos maneras principales de revertir o controlar las arritmias: bien mediante un abordaje farmacológico o bien mediante procedimientos no farmacológicos.

ABORDAJE FARMACOLÓGICO

Los fármacos antiarrítmicos se utilizan para suprimir o pre-

venir las alteraciones del ritmo cardíaco y son un grupo muy heterogéneo de compuestos. Se utiliza la clasificación de Williams-Harrison, que cataloga los principios activos según sus efectos electrofisiológicos, aunque muchos fármacos útiles no encajan en esta clasificación, se resumen en la tabla 1, junto a sus mecanismos de acción.

TABLA 1. ANTIARRÍTMICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE WILLIAMS-HARRISON

GRUPO	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACOS
I	Bloqueo de los canales de Na ⁺ voltaje dependiente. Reducen la velocidad de conducción y la excitabilidad cardíacas. Existen 3 subgrupos	
Ia	Prolongan la duración del potencial de acción	QUINIDINA, PROCAINAMIDA, DISOPIRAMIDA
Ib	Acortan la duración del potencial de acción	LIDOCAÍNA, MEXILETINA, TOCAINIDA, FENITOÍNA, APRINDINA
Ic	No modifican la duración del potencial de acción	FLECAINIDA, PROPAFENONA
II	Betabloqueantes	CARVEDILOL, BISOPROLOL, SOTALOL, METOPROLOL...
III	Bloqueo de la corriente de salida del K ⁺ , prolongan la repolarización y el periodo refractario del miocardio, aumentando la duración del potencial de acción.	AMIODARONA, DRONEDARONA, DOFETILIDA, SOTALOL ¹
IV	Bloqueo de los canales de Ca ²⁺ voltaje dependientes tipo L	DILTIAZEM y VERAPAMILO
V	Inhibición de la ATPasa Na ⁺ /K ⁺	DIGOXINA

Los β-bloqueantes resultan útiles en el tratamiento de arritmias que cursan con aumento del tono simpático. Se utilizan aquellos que son cardiosselectivos β₁, ya que el bloqueo β₂ no interesa para la acción antiarrítmica

(los receptores β₂ se encuentran mayoritariamente en el árbol bronquial y su bloqueo provoca broncoconstricción). Los β-bloqueantes cardiosselectivos se resumen en la tabla 2.

¹ Sotalol es un β-bloqueante no selectivo que presenta propiedades de los grupos II y III.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS BLOQUEANTES β -ADRENÉRGICOS

$\beta_1 + \beta_2$	β_1	$\beta + \alpha_1$
ALPRENOLOL	ATENOLOL	CARVEDILOL
CARTEOLOL	BISOPROLOL	LABETALOL
NADOLOL	CELIPROLOL	
OXPRENOLOL	ESMOLOL	
PROPRANOLOL	METOPROLOL	
TIMOLOL	NEBIVOLOL	

Los efectos adversos más importantes que debemos tener en cuenta de los β -bloqueantes son Hipotensión, Astenia, Insuficiencia cardíaca, bradicardia, hipoglucemia, disfunción eréctil.

Entre los bloqueadores de la corriente de K^+ el más destacado es la amiodarona y sus efectos adversos son numerosos e importantes. Destacan las alteraciones tiroideas, tanto hipo como hipertiroidismo, fibrosis pulmonar, exantemas por fotosensibilidad, pigmentación gris-azulada de la piel, depósitos corneales y trastornos neurológicos y digestivos. La amiodarona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al yodo, disfunción tiroidea, que padezcan cualquier patología grave de la conducción auriculoventricular y que no tengan implantado un marcapasos y en asociación con fármacos que puedan inducir torsade de pointes.

Otro fármaco de este grupo, la dronedarona que por su perfil de seguridad, no debe administrarse a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda ni a pacientes con episodios anteriores o actuales de insuficiencia cardíaca. Durante su tratamiento, se recomienda monitorizar la función hepática, ya que puede provocar insuficiencia hepática potencialmente mortal.

Entre los antagonistas del calcio se utilizan como antiarrítmicos diltiazem y verapamilo.

El verapamilo está contraindicado, al igual que la amiodarona, en pacientes que padezcan cualquier patología grave de la conducción auriculoventricular y que no tengan implantado un marcapasos, en la fase aguda del infarto de miocardio y en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda.

Diltiazem es similar a verapamilo, pero produce menos bradicardia. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan los edemas periféricos, cefaleas, mareo, rubores, bradicardia y estreñimiento, entre otros. También pueden producir, con una frecuencia desconocida, hiperplasia gingival.

La digoxina está indicada en el tratamiento de arritmias supraventriculares: fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia paroxística supraventricular. Se trata de un fármaco con un margen terapéutico muy estrecho, por lo que requiere control de niveles plasmáticos para asegurar que estamos en rango terapéutico y para descartar toxicidad. En ocasiones es necesaria una dosis de carga (oral o endovenosa).

Es importante conocer qué factores alteran la respuesta a los digitálicos. Podemos encontrar factores:

- Farmacocinéticos: quinidina, amiodarona y antagonistas del calcio aumentan los niveles plasmáticos de digoxina.
- Farmacodinámicos: la sensibilidad a los digitálicos está aumentada en pacientes con hipopotasemia, por lo que deben asociarse suplementos de K^+ .

Los efectos adversos más característicos de la digoxina son pérdida del apetito, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, bradicardia y visión borrosa. Los síntomas de intoxicación digitálica incluyen manifestaciones gastrointestinales, del sistema nervioso central y cardíacas. El tratamiento de las intoxicaciones por digoxina consiste en la administración de potasio intravenoso, la administración de carbón activado, el uso de antiarrítmicos, como la fenitoína, y en casos graves, la utilización de anticuerpos antidigoxina.

ABORDAJE NO FARMACOLÓGICO

Existen distintos tipos de tratamientos no farmacológicos, y éstos van tomando cada vez más peso, debido en parte a los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos y, por otra parte, porque algunas arritmias son difícilmente tratables farmacológicamente.

Cardioversión eléctrica: se trata de un método para retornar a la normalidad un ritmo cardíaco anormal que se realiza mediante la aplicación de una descarga eléctrica controlada con un desfibrilador.

Implantación de DAI (Desfibrilador Automático Implantable): es un dispositivo que se coloca debajo de la piel y que va conectado mediante cables al corazón. Si detecta un ritmo cardíaco anormal o peligroso, envía una descarga eléctrica al corazón para normalizarlo. Hay tres tipos de DAI: monocameral (conectado al ventrículo derecho); bicameral (conectado al ventrículo y aurícula derecha); y tricameral (bicameral con función de terapia de resincronización cardíaca (o TRC) para corregir el retraso de la conducción del impulso eléctrico a través de la rama izquierda del sistema eléctrico del corazón.

Marcapasos: es un dispositivo electrónico diseñado para producir impulsos eléctricos con el objeto de estimular el corazón cuando falla la estimulación fisiológica o normal. Existen dos tipos principales de marcapasos:

- *Marcapasos temporales:* el generador no está implantado en el paciente. Pueden ser transcutáneos (los electrodos se colocan sobre la piel, uno en la parte

anterior del tórax (electrodo negativo) y otro en la espalda (electrodo positivo)) o *intravenoso* (o *endocavitario*): los electrodos son colocados a través de una vena central hasta contactar con el endocardio.

- *Marcapasos permanentes:* el generador se implanta subcutáneamente.

Ablación por catéter de radiofrecuencia: se trata de un procedimiento que se realiza bajo sedación consciente y que consiste en encontrar aquella zona del miocardio que origina la taquicardia y eliminarla mediante la aplicación de radiofrecuencia.

Se considera como terapia de primera línea para algunas arritmias y como una técnica importante para el manejo de arritmias refractarias al tratamiento farmacológico o para las que éste esté contraindicado (fibrilación o flutter auricular, taquicardia supraventricular por reentrada nodal, taquicardia ventricular idiopática).

FÁRMACOS QUE PROVOCAN ARRITMIAS

Existen fármacos que pueden provocar arritmias como efecto adverso. El listado de fármacos es amplio y aumenta continuamente. El *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* (AZCERT) mantiene una web actualizada (www.qtdrugs.org) con el listado de los fármacos a evitar en pacientes con SQT congénito, así como un listado de fármacos que pueden prolongar el intervalo QT. Algunos de los fármacos para los que existe evidencia considerable de que, usados según ficha técnica, pueden prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de Torsade de Pointes (TdP) se resumen en la tabla 3.

TABLA 3. MEDICAMENTOS QUE PUEDEN PROLONGAR EL INTERVALO QT Y PROVOCAR TdP

ANTIARRITMICOS	Amiodarona, disopiramida, dronedarona, flecainida, procainamida, quinidina, sotalol
ANTIDEPRESIVOS	Citalopram, escitalopram
ANTIPSICÓTICOS	Clorpromazina, droperidol, haloperidol, pimozida
ANTIINFECCIOSOS	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, moxifloxacino
FÁRMACOS PARA LA MOTILIDAD INTESTINAL	Domperidona, ondansetron
OTROS	Alfluzosina, cloroquina, metadona, pentamidina.

Adaptada de *Medicamentos e intervalo QT. Infac volumen 21, N° 6, 2013*

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida de mayor prevalencia en la práctica clínica. Se trata de una arritmia supraventricular en la que se produce una activación no coordinada de las aurículas. Esto comporta la alteración de la frecuencia cardíaca (las aurículas pueden llegar a latir a más de 350 pulsaciones/minuto) y provoca que el llenado ventricular sea inefectivo y que se produzca una disfunción mecánica cardíaca.

La prevalencia en España en mayores de 40 años es del 4,4%, y se incrementa escalonadamente con la edad (8,5% a partir de los 60 años).

La mayoría de las veces, la FA es asintomática, y con frecuencia se detecta por sus complicaciones, como el ictus o la insuficiencia cardíaca. Se suele diagnosticar mediante un electrocardiograma durante un episodio de fibrilación. Es importante clasificar adecuadamente la FA, ya que de ello dependerá el tratamiento a seguir. La clasificación se establece según la presentación clínica:

1. Diagnosticada por primera vez o de diagnóstico reciente (sea cual sea la duración, la gravedad o los síntomas relacionados).
2. Paroxística o autolimitada: remite a las 48h, aunque los paroxismos pueden continuar hasta 7 días. Después de 48h la probabilidad de conversión espontánea es baja.
3. Persistente: los episodios tienen una duración superior a 7 días, o bien para terminarlos se requiere cardioversión eléctrica o farmacológica.
4. Persistente de larga duración: la FA se diagnostica hace 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. Permanente: ritmo estable en FA, aceptada por el paciente y el médico (hay que tener en cuenta que las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo).

También podemos hablar de FA aislada. Este término se aplica a individuos de menos de 60 años de edad sin evidencia clínica o electrocardiográfica de enfermedad estructural. Estos pacientes pueden incluirse dentro de los grupos de FA paroxística o permanente, con FA sintomática relacionada con ciertos desencadenantes como el sueño, el ejercicio, el alcohol o las comidas. Inicialmente, tienen un pronóstico favorable en cuanto al riesgo de tromboembolismo y mortalidad.

La FA progresa desde episodios cortos y raros hacia ataques más frecuentes y prolongados. Con el paso de los años, muchos pacientes adquieren formas persistentes de FA.

Además, se establece la clasificación de la FA según la escala de valoración de la sintomatología de la European Heart Rhythm Association (EHRA), que clasifica la FA del I al IV de la siguiente manera:

1. EHRA I: paciente sin síntomas.
2. EHRA II: paciente con síntomas leves, pero la actividad diaria normal no está afectada.
3. EHRA III: paciente con síntomas graves. La actividad diaria normal está afectada.
4. EHRA IV: paciente con síntomas incapacitantes. Se interrumpe la actividad diaria normal.

Causas y factores de riesgo

La mayoría de las veces la FA se presenta en pacientes donde se ha producido remodelado auricular por una enfermedad concomitante de base:

- Debido a patología cardíaca o valvular: cardiopatía isquémica, enfermedad cardíaca reumática, estenosis mitral, enfermedad del seno, síndrome de preexcitación, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, etc. Comprende el 70-80% de los casos.
- Debido a otras patologías: HTA, tirotoxicosis, infecciones agudas (neumonía), depleción electrolítica, embolismo pulmonar, diabetes, síndrome de la apnea del sueño, etc).

En ocasiones, el agente causal no es una enfermedad, sino que está relacionado con la dieta y estilos de vida (sobrecarga emocional o física, consumo excesivo de cafeína, alcohol o cocaína, obesidad). Otras veces, la FA aparece como respuesta tras cirugía cardíaca o toracotomía.

Los factores de riesgo identificados para desarrollar FA son los antecedentes de un AVC/ataque isquémico transitorio/tromboembolia, la edad, la HTA, la diabetes mellitus y la cardiopatía estructural.

El objetivo del tratamiento de la FA es reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a ella. La principal complicación de la FA es el incremento del riesgo de ictus, que son más graves, provocan más discapacidad y presentan más recurrencias y desenlaces fatales que los ictus no asociados a FA.

Para indicar el tratamiento farmacológico óptimo en un paciente con FA, se debe tener en cuenta la edad, la sintomatología según la puntuación EHRA, el estilo de vida, la historia prolongada o no de la FA y las enfermedades subyacentes.

En pacientes ancianos y/o puntuación EHRA I se debe seguir una estrategia de control de frecuencia. En pacientes con puntuación EHRA II, a pesar de buen control de frecuencia, con insuficiencia cardíaca relacionada con FA y FA secundaria a enfermedad subyacente corregida, debe seguirse una estrategia de control del ritmo.

En muchos casos, estos pacientes también presentan otros factores de riesgo favorecedores de los ACV, por lo que se hace necesario emplear tratamiento anticoagulante, antiagregante o una combinación de ambos. No obstante, dados los efectos adversos de este tipo de fármacos, antes de iniciar tratamiento es necesario evaluar tanto el riesgo de ictus como el riesgo hemorrágico del paciente mediante escalas de valoración.

> Manejo de la frecuencia y el ritmo en pacientes con FA MANEJO AGUDO

El grado de gravedad de la sintomatología dirigirá la estrategia de tratamiento: restablecimiento del ritmo sinusal (en pacientes graves, que precisarán cardioversión eléctrica o farmacológica) o el control de la frecuencia ventricular (en la mayoría de los pacientes).

Control agudo de la frecuencia ventricular

El control agudo de la frecuencia ventricular (el objetivo en reposo < 80 latidos/min y durante el ejercicio moderado < 110 latidos/min) va a ser necesario en los pacientes con una respuesta ventricular rápida. La estrategia a seguir dependerá de la estabilidad del paciente y la velocidad de la frecuencia.

El manejo en pacientes estables hemodinámicamente (en ausencia de preexcitación) se consigue con administración oral de β -bloqueantes o antagonistas de los canales del calcio (verapamilo o diltiazem), teniendo precaución en pacientes con hipotensión o insuficiencia cardíaca. En pacientes graves se puede administrar verapamilo i.v. o metoprolol.

En pacientes con función ventricular izquierda deprimida o hipotensión se recomienda emplear amiodarona o digoxina i.v.

Los pacientes con bradiarritmia sintomática pueden responder a la atropina (0,5-2 mg i.v.), aunque suelen necesitar una cardioversión urgente o la implantación de un marcapasos temporal.

En pacientes con FA preexcitada, están contraindicados los betabloqueantes, los antagonistas no dihidropiridínicos del calcio, la digoxina y la adenosina, y son de elección los antiarrítmicos de clase I o la amiodarona.

Una vez conseguido el control de la frecuencia en la fase aguda, se debe seguir con la estrategia de control de la frecuencia en fase crónica.

Control agudo del ritmo: cardioversión farmacológica y eléctrica

En aquellos pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de haber controlado la frecuencia, o en pacientes en los que se persiga un control del ritmo, se va a optar por una cardioversión, cuyo objetivo es conseguir un ritmo cardíaco generado en el nodo sinusal.

Aunque la mayoría de las FA revierten espontáneamente (en horas o en días), en pacientes graves y que permanecen sintomáticos pese al control adecuado de la frecuencia, se requiere la cardioversión farmacológica o eléctrica.

a) Cardioversión farmacológica

La cardioversión farmacológica con un bolo de antiarrítmico es menos eficaz pero más segura (no requiere sedación ni anestesia) y puede servir para evitar las FA recurrentes en los pacientes que han demostrado eficacia y seguridad si se mantienen como tratamiento crónico o como "pastilla en el bolsillo". Como su principal efecto adverso es ser proarrítmicos (arritmia ventricular, parada sinusal o bloqueo auriculoventricular), requieren supervisión hasta que han transcurrido la mitad de la vida media de eliminación.

Las recomendaciones: la cardioversión farmacológica a ritmo sinusal de FA de comienzo reciente puede hacerse con:

- Pacientes sin cardiopatía estructural: flecainida o propafenona i.v.
- Pacientes con cardiopatía estructural: amiodarona i.v. (IA). En pacientes que en otras ocasiones han revertido con flecainida o propafenona y han demostrado que lo toleran, se puede emplear una dosis oral elevada («pastilla en el bolsillo»: 450-600 mg de propafenona o 200-300 mg de flecainida).

- Pacientes con cardiopatía estructural, pero sin hipotensión ni insuficiencia cardíaca: se puede emplear ibutilida.
- No recomendados: digoxina, verapamilo, β -bloqueantes.

En la guía de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular de 2016, se incluyó el fármaco vernakalant para la cardioversión rápida de la FA de reciente comienzo a ritmo sinusal en adultos. En el estudio AVRO (estudio clínico prospectivo en fase III, aleatorizado y a doble ciego, *Active-controlled, multi-center, superiority study of Vernakalant injection versus amiodarone in subjects with Recent Onset atrial fibrillation*), el vernakalant fue más efectivo que la amiodarona para la conversión rápida de la FA a ritmo sinusal. El estudio comparó reversión a los 90 minutos frente a amiodarona, resultando el balance beneficioso para vernakalant, porque la amiodarona tarda > 2 horas en producir efecto. El vernakalant está contraindicado en pacientes con presión arterial sistólica < 100 mmHg, estenosis aórtica grave, insuficiencia cardíaca (clase NYHA III y IV), síndrome coronario agudo (SCA) en los 30 días previos o prolongación del intervalo QT. El gran inconveniente de este fármaco es su elevado coste.

b) Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica está recomendada en pacientes con FA con frecuencia ventricular rápida que no responde bien a las medidas farmacológicas, en preexcitación cuando hay taquicardia rápida o inestabilidad hemodinámica, para iniciar una estrategia de manejo de control del ritmo a largo plazo en pacientes con FA.

Se debe considerar pretratamiento farmacológico para aumentar el éxito de la cardioversión eléctrica y prevenir la recurrencia de FA (amiodarona, flecainida, propafenona, ibutilida o sotalol). Se puede considerar pretratamiento con β -bloqueantes, diltiazem o verapamilo para el control de la frecuencia, aunque su eficacia es controvertida.

La cardioversión eléctrica está contraindicada en pacientes que presentan toxicidad por digitálicos porque puede producir arritmias ventriculares malignas.

Los riesgos y las complicaciones de la cardioversión están relacionados fundamentalmente con episodios trombo-

embólicos, arritmias tras cardioversión y los riesgos propios de la anestesia general.

MANEJO CRÓNICO

Para pacientes con FA sintomática que dura varias semanas, el tratamiento inicial debe ser anticoagulante y controlar la frecuencia, mientras que la cardioversión puede ser necesaria como objetivo a largo plazo cuando, pese al control de la frecuencia, el paciente sigue sintomático. Por el contrario, en pacientes ancianos que con el control de la frecuencia se mantienen asintomáticos, no se continúa con la estrategia de cardioversión.

La cardioversión temprana puede ser necesaria cuando la FA causa hipotensión o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Control crónico de la frecuencia

Son los síntomas relacionados con la FA los que determinan la decisión clínica de control del ritmo o de la frecuencia. Un ritmo irregular y una frecuencia ventricular rápida en la FA pueden causar síntomas como palpitaciones, disnea, fatiga y mareo. El control adecuado de la frecuencia ventricular puede reducir los síntomas y mejorar el estado hemodinámico, al permitir que haya tiempo suficiente para el llenado ventricular y prevenir la taquimiocardiopatía.

En la figura 2 se muestra cómo seleccionar el fármaco para el control crónico de la frecuencia cardíaca, en función de la FEVI (fracción de eyección ventrículo izquierdo), tal y como se indica en las últimas guías de la ESC.

Control crónico del ritmo.

La eficacia de los fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal es moderada, y están recomendados en pacientes con FA según la cardiopatía subyacente. Así, aunque la amiodarona es más efectiva en cualquier situación para mantener el ritmo sinusal que sotalol, propafenona, flecainida o que dronedarona, por su perfil de toxicidad se debe utilizar, cuando los otros fármacos hayan fallado o estén contraindicados.

En pacientes sin cardiopatía estructural significativa, el tratamiento antiarrítmico inicial puede ser dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol, mientras que

los β -bloqueantes están indicados para la prevención de la FA adrenérgica. En caso de arritmia mediada por estimulación adrenérgica, los β -bloqueantes son el tratamiento de elección. Si se trata de una arritmia por estimulación vagal, el fármaco de primera línea es disopiramida.

La amiodarona es el fármaco de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca grave de clase funcional NYHA III o IV o de clase funcional NYHA II recientemente inestable (descompensación durante el mes previo).

Según la última versión de las guías se puede emplear la dronedarona y la amiodarona en pacientes con FA e IC estable (clase funcional NYHA I-II); sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada (NYHA III-IV) sólo la amiodarona tiene indicación. Hay que destacar la diferencia en el grado de recomendación respecto al uso de dronedarona en FA e IC estable entre las guías europeas y las americanas (IA en las guías europeas, frente a IIaB en las norteamericanas).

Cuando el paciente permanece sintomático a pesar del tratamiento médico óptimo, se puede recurrir a la ablación percutánea por catéter de la aurícula izquierda, en la zona antral de las venas pulmonares o a una ablación quirúrgica, en la que se realizan varios cortes y sutura y/o crioablación y/o radiofrecuencia en aurícula izquierda y derecha para eliminar el foco de fibrilación. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes indica que la ablación controla mejor que los fármacos antiarrítmicos el ritmo sinusal, pero se suelen producir recurrencias tardías.

> Manejo de la farmacología antitrombótica en FA

a) Anticoagulantes orales: actualmente encontramos dos grandes grupos de fármacos, los antivitaminas K (AVK) y los nuevos anticoagulantes orales (NACOs).

- **Antagonistas de la vitamina K (AVK, acenocumarol y warfarina):** inhiben la enzima vitamina K reductasa e impiden la acción de la vitamina K, que es esencial para la biosíntesis hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Se dosifican en función del INR ("International Normalized Ratio") del paciente, valor de laboratorio que expresa la relación entre el tiempo de protrombina de una persona y el tiempo de protrombina en el

individuo normal. La posibilidad de monitorización de un parámetro de laboratorio para controlar la eficacia y la toxicidad de los AVK y la existencia de un antídoto para la sobredosificación de estos fármacos (la propia vitamina K actúa revirtiendo su efecto anticoagulante) hace que su manejo sea seguro, si el paciente sigue los controles adecuadamente (a pesar de que esta monitorización tiene que ser muy continua). El INR objetivo en pacientes con FA se encuentra entre 2-3. Las dosis de acenocumarol pueden variar desde 1mg a 4mg al día en toma única, mientras que las dosis de warfarina pueden variar desde los 2mg hasta los 10mg diarios. Ambos alcanzan su actividad terapéutica a las 48-72 horas del inicio del tratamiento.

Están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática, con hemorragia activa, hemofilia y HTA grave, entre otros. Los efectos adversos más destacables son las hemorragias, alteraciones gastrointestinales, insuficiencia hepática aguda, alopecia y agranulocitosis, entre otros.

Cabe destacar que, en el caso de pacientes anticoagulados que deben ser sometidos a una intervención quirúrgica, debe interrumpirse el tratamiento con AVK hasta alcanzar unos valores de INR de 1.5 (o incluso hasta normalización). Esto puede suponer una suspensión de 2 días de acenocumarol y hasta 5 días de warfarina, ya que su semivida es mayor.

Hoy en día ya se han descrito marcadores genéticos que pueden relacionarse con una disminución del metabolismo de los AVK, y por lo tanto con un mayor riesgo de aparición de efectos adversos.

Son fármacos con un número importante de interacciones tanto farmacológicas como alimentarias (debe recordarse al paciente que se administre lo más alejado posible de las comidas), por lo que es muy importante informar y dar recursos al paciente. Para ello podemos valernos de la ficha técnica de los medicamentos (pueden consultarse en la página web de la AEMPS, en www.aemps.gob.es/cima/inicial.do) o bien de webs de interacciones farmacológicas como Drug Interaction Checker de Medscape, (en <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>).

- **Nuevos ACO (NACO, dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban):** se trata de anticoagulantes de nueva generación que no requieren ajuste en función del INR. Esto hace que su manejo sea más sencillo, y resulta una comodidad añadida para el paciente respecto a los AVK. No obstante, esto también impide monitorizar los efectos terapéuticos/tóxicos de estos fármacos, para los que cabe recordar que no existe antídoto específico. La primera opción terapéutica suele ser los AVK, y se reservan los NACOs para aquellos pacientes que no consiguen mantener el INR dentro de los valores de referencia, o bien en aquellos pacientes que ya han sufrido un evento tromboembólico estando en tratamiento con AVK.

Hablaremos de algunas de las principales características de los diferentes NACOs. Dabigatran (Pradaxa®) es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina. La posología habitual es de 150mg/12h o bien 110mg/12h en pacientes mayores de 80 años o que estén en tratamiento concomitante con verapamilo. En las siguientes situaciones puede valorarse una reducción de la dosis en función del balance beneficio-riesgo: edad comprendida entre 75-80 años, insuficiencia renal moderada (ClCr (aclaramiento de creatinina) entre 30-50mL/min), paciente con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, o en pacientes con alto riesgo hemorrágico. No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina o ClCr <30mL/min) o cuando exista hemorragia activa clínicamente significativa. Dabigatran se comercializa en forma de cápsulas con pellets en el interior. Se debe informar al paciente de que trague la cápsula entera, sin abrir, ya que la ingesta de los pellets sin cobertura puede aumentar mucho la biodisponibilidad. Su ingesta con alimentos no afecta a la biodisponibilidad, pero sí retrasa el T_{máx}.

El rivaroxaban (Xarelto®) es un inhibidor reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa de la coagulación, capaz de prevenir tanto la formación de la trombina como la de trombos. La posología habitual es de 20mg/24h si el ClCr es > 50mL/min, o bien de 10mg/24h si el aclaramiento está entre 50-15mL/min. Está contraindicado en pacientes con ClCr<15mL/min. Las principales reacciones adversas descritas son he-

morragias, alteraciones gastrointestinales, náuseas, mareos, cefalea e incremento de enzimas hepáticas. El apixaban (Eliquis®) tiene el mismo mecanismo de acción que rivaroxaban. Su posología habitual es de 5mg/12h, que puede ajustarse a 2.5mg/12h en pacientes que cumplan al menos 2 de los siguientes requisitos: edad ≥ 80 años, peso ≤60Kg o creatinina sérica ≥ 133μmol/L (o 1.5mg/dL).

Por último, edoxaban (Lixiana®), el NACO de más reciente aparición. Es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa, igual que los dos últimos. La posología habitual es de 60mg/24h, y debe ajustarse en pacientes que cumplan al menos una de las siguientes características: peso ≤60Kg, insuficiencia renal moderada a grave (ClCr 15-50mL/min) o en pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la glicoproteína P (como ciclosporina A, dronedarona, eritromicina o ketoconazol). Se debe tener en cuenta que en los ensayos clínicos vs. AVK se observó una disminución de la eficacia con la dosis habitual de edoxaban en pacientes con aclaramientos de creatinina elevados. El hecho de que la menor eficacia a medida que aumenta el aclaramiento de creatinina se acompañe también de un mejor perfil de seguridad con menos eventos hemorrágicos, junto con que edoxaban se elimina en gran medida por vía renal, sugiere que en este subgrupo de pacientes la dosificación estudiada pueda ser insuficiente. Por este motivo, se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina siempre antes de iniciar el fármaco, y usarlo en pacientes con ClCr elevados sólo después de una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Los cuatro NACOs pueden administrarse independientemente de las comidas, ya que los alimentos no alteran su biodisponibilidad.

La principal evidencia acerca de la incidencia de eventos hemorrágicos asociados con los NACO procede de los ensayos clínicos pivotaes RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroxaban), AVERROES y ARISTOTLE (apixaban). En todos ellos, se evaluaba la eficacia y seguridad de los NACO en la prevención del ictus tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular.

Tras la revisión y el análisis de los estudios publicados, parece ser que no se evidencian diferencias clínicamente relevantes entre los nuevos anticoagulantes y warfarina, ya que todos los NACOs demostraron no inferioridad vs. warfarina. Únicamente apixaban, en un análisis preespecificado del estudio pivotal, demostró superioridad frente a warfarina. Dabigatran y apixaban muestran una eficacia similar y podrían calificarse como alternativas terapéuticas equivalentes en lo referente a eficacia, mientras que rivaroxaban parece aportar datos de eficacia y seguridad ligeramente menores (aunque la población de los ensayos clínicos con este fármaco era de mayor riesgo, con un valor medio de la escala CHADS2 de 3.5, en comparación con una media de 2.1 en los ensayos con los otros dos NACOs). En cuanto a seguridad, cabe destacar que todos los tratamientos se relacionaron con una reducción significativa de tasa de hemorragia intracraneal en relación con warfarina. Por el contrario, en los ensayos se describió una incidencia mayor de hemorragia gastrointestinal con dosis altas de dabigatran y rivaroxaban, mientras que no se encontraron diferencias vs. warfarina con dosis bajas de dabigatran o con apixaban.

b) Antiagregantes plaquetarios (AGP):

Aunque se han estudiado fármacos antiplaquetarios para el tratamiento de la FA, en los pacientes con elevado riesgo de ACV sigue siendo de elección anticoagular. No obstante, podemos encontrarnos pacientes en tratamiento combinado con ACO y AGP, como aquellos con FA con CHADS2 o CHA2DS2VASCs ≥ 2 que sufren síndrome coronario agudo (SCA) y en aquellos que padecen enfermedad coronaria estable (ECE) y se les realiza una intervención coronaria percutánea (ICP) e implantación de un stent. En terapia combinada, son de elección AAS en dosis de 75-100mg/día, o bien clopidogrel 75mg/día (en pacientes alérgicos a AAS, por ejemplo). Debe evitarse la utilización de prasugrel o ticagrelor al no existir evidencias de su eficacia en terapia combinada. En cuanto al ACO de elección en terapia combinada, la Guía Europea para la utilización de anticoagulantes de acción directa en FA del 2014 recomienda continuar el tratamiento con el mismo ACO en pacientes previamente anticoagulados en los que es necesaria la adición de AGP y, en el caso de pacientes tratados con AGP (AAS o clopidogrel) que

posteriormente desarrollan una FA que requiere anticoagulación, se podría iniciar con AVK (con control de INR entre 2-3) o con un NACO, que presentan menor riesgo de hemorragia intracraneal y mayor riesgo de hemorragia digestiva que los AVK. Hay que tener en cuenta que la terapia combinada, ya sea ACO + AGP o ACO + doble AGP, no se debe mantener indefinidamente. Dado que el riesgo tromboembólico es mayor en los primeros momentos tras un SCA o la colocación de un stent, la recomendación general es iniciar el tratamiento con una primera fase de mayor intensidad antitrombótica (ACO + 2AGP) que suele durar de 4 a 6 semanas (según el riesgo hemorrágico), y seguir con una segunda fase de menor intensidad antitrombótica (ACO + AGP) que se prolongará hasta los 12 meses desde el evento o intervención. A partir de los 12 meses desde el evento/intervención, y por tiempo indefinido, el tratamiento indicado es la monoterapia con ACO (salvo en casos muy especiales).

En conclusión, la última actualización de las guías europeas recomienda lo siguiente (se resume en la tabla 6):

- En pacientes con una clasificación CHADS2 ≥ 2 , se recomienda un tratamiento crónico con anticoagulantes orales (INR en el intervalo 2-3) salvo contraindicación.
- En pacientes con una clasificación CHADS2 de 0-1 se recomienda usar un enfoque más integral, basado en los factores de riesgo, que incorpore otros factores de riesgo de tromboembolia.
- Los pacientes con 1 factor de riesgo «no mayor clínicamente relevante» tienen riesgo intermedio y se recomienda tratamiento antitrombótico, ya sea: AAS, 75-325 mg diarios o (preferiblemente) anticoagulantes orales.
- Los pacientes sin factores de riesgo tienen riesgo bajo (sobre todo, pacientes < 65 años con FA aislada, sin ninguno de los factores de riesgo), y se recomienda 75-325 mg diarios de AAS, o (preferiblemente) ningún tratamiento antitrombótico.

TABLA 6. RECOMENDACIONES DE TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON FA SEGÚN ESC.

Categoría de riesgo	Puntuación CHADS2	Tratamiento antitrombótico recomendado	Clase de evidencia y grado de recomendación
1 factor de riesgo «mayor» o ≥ 2 factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes»	≥ 2	ACO (AVK con dosis ajustada para alcanzar un intervalo de INR 2-3 o alternativa)	IA
1 factor de riesgo «no mayor» clínicamente relevante	1	ACO o 75-325 mg diarios de AAS. Preferible: ACO	IA
Sin factores de riesgo	0	75-325 mg diarios de AAS o ningún tratamiento antitrombótico. Preferible: ningún tratamiento antitrombótico	IA

INTERVENCIÓN DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

El farmacéutico puede ejercer un papel importante en el control de la farmacoterapia de los pacientes con FA. A continuación, veremos algunos ejemplos de seguimiento que pueden realizarse desde la farmacia comunitaria y el valor añadido que aportan:

- Información sobre la posología de los fármacos: el diagnóstico de una FA va acompañado, en muchas ocasiones, de una gran nueva carga de medicación para el paciente (anticoagulantes, frenadores, antihipertensores...). Sea donde sea que se haya realizado el diagnóstico (consulta externa o bien tras un ingreso hospitalario), muchas veces la información que se le ha dado al paciente ha sido escasa o bien mucha en poco tiempo. Cualquiera de las dos opciones comporta que el paciente se quede con dudas, o incluso que haya podido entender mal la posología de los fármacos (lo que, obviamente, puede comportar errores de medicación). Por eso es importante revisar junto al paciente la posología de los nuevos fármacos pautados por el médico, para reforzar el mensaje, y evitar potenciales errores de medicación (y, sobre todo, comprobar que el usuario comprende la información que le damos). Además, cabe recordar que muchos de estos pacien-

tes serán de edad avanzada, por lo que la elaboración de hojas de información con la posología de todos los fármacos que consumen puede resultar de gran ayuda. Otra información importante que podemos ofrecer al paciente es si alguna medicación debe tomarse con alimentos, o bien a una hora concreta del día. De esta manera podemos ayudarle a integrar la nueva medicación en su rutina diaria de toma de medicamentos (y esto, a su vez, mejorará la adherencia).

- Información sobre los efectos adversos: en línea con lo anterior, frente a una nueva pauta farmacológica, debemos preguntar al paciente si ha sido informado de los efectos adversos de los nuevos tratamientos prescritos, e informar nosotros si la respuesta es negativa (o simplemente recordarlos en caso de que sea afirmativa). Está bien que informemos de los efectos adversos que aparezcan de forma más frecuente, o de aquellos que sean importantes, aunque de menor frecuencia. Por ejemplo, en pacientes que inician tratamiento con amiodarona, debe advertirse que ésta es fotosensibilizante, por lo que podemos recomendar protección solar cuando el paciente se exponga al sol. En relación al mismo fármaco, puede controlarse la aparición de síntomas relacionados con hipo/hiper-

tiroidismo. Otros ejemplos de efectos adversos se han ido comentando a lo largo del tema.

- Revisión de las interacciones con la medicación habitual del paciente: esto es algo que pocas veces se lleva a cabo cuando se prescribe la medicación al paciente, y es verdaderamente importante, ya que hay interacciones que pueden llevar al paciente de nuevo al hospital. Hay que comprobar que, en el caso de requerir una reducción de dosis en algún fármaco debido a alguna interacción, ésta se haya llevado a cabo (no es inusual que estos detalles se “escapen” al pautar la medicación). Ejemplos: en tratamientos conjuntos de verapamilo con digoxina, puede existir un aumento de exposición a digoxina (por inhibición de su metabolismo). Será importante tenerlo en cuenta, e informar al paciente de cuáles son los síntomas de intoxicación digitalica. Cuando hablamos de interacciones, el fármaco por excelencia es el acenocumarol: debemos informar al paciente de la importancia de consultar siempre con un profesional sanitario antes de tomar cualquier fármaco para comprobar potenciales interacciones y de las posibles interacciones con los alimentos. No obstante, debemos tener en cuenta que, gracias a que los AVK son fármacos monitorizables, muchas veces las interacciones que provocan aumento de exposición a los AVK pueden subsanarse disminuyendo la dosis del fármaco (eso sí, siempre que haya un control correcto del INR por parte del paciente).
- Informar a los pacientes de la utilidad de la nueva medicación pautada: si el paciente entiende para qué sirve cada uno de los nuevos medicamentos que se le prescriben (explicado de forma sencilla: “para frenar el corazón cuando va rápido”, “para evitar trombos que pueden producirse por culpa de la arritmia”) lograremos aumentar la adherencia a los mismos y, en consecuencia, evitar los reingresos hospitalarios (que en bastantes ocasiones son debidos a una adherencia subóptima a la medicación).
- Ofrecer técnicas o facilidades para mejorar la adherencia: sobre todo en pacientes de edad avanzada y polimedicados, en los que el plan terapéutico se complica y esto hace comprometer la adherencia.

- Realizar seguimiento de aquellos pacientes más frágiles: son los más susceptibles a padecer efectos adversos y a sufrir reingresos. Aprovechando que acudirán a retirar medicación una vez al mes, se les puede hacer un seguimiento (control de tensión arterial, revisión de visitas médicas, control de peso, interrogar por efectos adversos...).
- Revisión de la adecuación de las dosis prescritas: esto es especialmente importante en aquellos fármacos cuya dosis depende del peso, de la función renal o de la edad (como es el caso de los NACOs). Debe llamarnos la atención una dosis de un NACO ajustada, y debemos comprobar que el paciente cumple criterios de ajuste de dosis (de esto dependerá el efecto antitrombótico del medicamento), al igual que debe hacernos dudar ver dosis plenas en pacientes frágiles (puede verse comprometida la seguridad del paciente si la dosificación no se ajusta a ficha técnica).
- Control de la duración de tratamiento concomitante ACO y AGP.

Criterios de derivación al médico

Cuando detectemos efectos adversos que no estén siendo tolerados por el paciente y que comprometan la adherencia al tratamiento, deberemos recomendar acudir al médico. De igual manera, si detectamos algún error de prescripción de los que se han comentado anteriormente, o bien alguna interacción relevante que creamos que no ha sido contemplada, deberemos ponernos en contacto con el médico prescriptor para confirmar la pauta. El farmacéutico tiene en sus manos parte de la responsabilidad de la seguridad del tratamiento del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kirchhof P. et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):50.e1-e84.
2. Anticoagulantes + antiagregantes en fibrilación auricular y enfermedad coronaria: indicaciones y duración. BTA, Año 2015; 30(2). Consultado en <http://dx.doi.org/10.11119/BTA2015-30-02>.
3. Silvia G. Priori et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias
4. ventriculares y prevención de la muerte súbita cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2016;69(2): 176.e1-e77.
5. Almendral J. et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 307-367.
6. Wasmer, L Eckardt. Management of Atrial Fibrillation Around the World: a Comparison of Current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC Guidelines K. Europace.2011 Oct;13(10):1368-74. Epub 2011 Jun 28.
7. Fichas técnicas de los fármacos, consultadas en <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>

FORMACIÓN DICAF / CURSOS ONLINE:

Conciliación y revisión de la medicación con SPD (2ªEdición).

Acreditado con 4,6 créditos - 44 horas.



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>
Información y suscripciones:
DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA
Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>