



Fibrilación auricular: pasado, presente y futuro

Atrial Fibrillation: Past, Present and Future

Antonio Luis Castro Castro¹, Jesús David Parra Baron²

¹Diagnosticard SAS. Girardot-Cundinamarca, Colombia.

²CEMES. Saravena-Arauca, Colombia.

Resumen

De las arritmias cardíacas con relevancia clínica, la fibrilación auricular es la más común y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular, incluidos los eventos cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita. Su prevalencia global varía del 2 al 5 % en pacientes mayores de 60 años y aumenta al 10 % en los mayores de 80 años. Se realizó una revisión de la literatura cuyo propósito fue describir el diagnóstico y manejo de la fibrilación auricular en el pasado, presente y el futuro. El enfoque terapéutico se ha centrado en los fármacos anticoagulantes para la prevención de eventos cardioembólicos y el manejo antiarrítmico. Durante mucho tiempo el medicamento más utilizado fue la warfarina, pero ha sido desplazada progresivamente por los anticoagulantes orales directos que han demostrado ser más eficaces y seguros. En la estrategia antiarrítmica existen dos caminos: el control de la frecuencia cardíaca con fármacos como la digoxina (gran protagonista en el pasado), los betabloqueantes en el presente, los calcioantagonistas, la amiodarona, entre otros; o la estrategia de cardioversión farmacológica o eléctrica, manejo definitivo con aislamiento de venas pulmonares. Los epifármacos serán una alternativa viable para el manejo de la fibrilación auricular. Se visualiza que surjan dispositivos subdérmicos implantables que liberen el fármaco anticoagulante de manera continua y controlada, tal como ocurre con dispositivos similares usados en otros esquemas terapéuticos como los anticonceptivos subdérmicos, los parches de rivastigmina, la nitroglicerina o los analgésicos. Allí está el futuro de la terapia anticoagulante para prevenir los eventos tromboembólicos y disminuir las consecuencias de la fibrilación auricular.

Palabras clave: fibrilación auricular; evento cerebrovascular cardioembólico; anticoagulantes orales de acción directa; electrocardiograma.

Abstract

Of the clinically relevant cardiac arrhythmias, atrial fibrillation is the commonest one and a leading cause of cardiovascular morbidity and mortality, including cerebrovascular events, cardiac insufficiency and sudden death. Its overall prevalence varies from 2 to 5% in patients over 60 years of age and increases up to 10% in those over 80 years of age. A literature review was conducted, with the aim of describing the diagnosis and management of atrial fibrillation in the past, present and future. The therapeutic approach has been focused on anticoagulant drugs for the prevention of cardioembolic events and for antiarrhythmic management. For a long time, the most widely used drug was warfarin, but it has been progressively displaced by direct oral anticoagulants, which have been shown to be more effective and safer. In the antiarrhythmic strategy, there are two paths: cardiac frequency control with drugs such as digoxin (a major protagonist in the past), beta-blockers in the present, calcium antagonists, amiodarone, among others; or the strategy of pharmacological or electrical cardioversion, a definitive management with pulmonary vein isolation. Epipharmaceuticals will be a viable alternative for managing atrial fibrillation. Implantable subdermal devices are envisioned to emerge; they would release the anticoagulant drug in a continuous and controlled manner, as it occurs with similar devices used in other therapeutic schemes, such as subdermal contraceptives, rivastigmine patches, nitroglycerin or analgesics. Therein lies the future of anticoagulation therapy for preventing thromboembolic events and decreasing the consequences of atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation; cardioembolic cerebrovascular events; direct-action oral anticoagulants; electrocardiogram.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es un trastorno del ritmo cardíaco caracterizado por una excitación rápida y desorganizada de las aurículas y una activación irregular de los ventrículos. Puede afectar la función cardíaca, el estado funcional y la calidad de vida.⁽¹⁾ Se desarrolla a partir de una miopatía auricular, que presenta una condición progresiva con continuos cambios eléctricos, estructurales y remodelación neural de las aurículas. Otros mecanismos como la inflamación, la

infiltración de adipocitos y el estrés oxidativo también desempeñan un papel en su patogenia. La remodelación fisiopatológica de las aurículas, tanto a nivel tisular como celular, promueve mecanismos capaces de generar la FA.⁽²⁾

De las arritmias cardíacas con relevancia clínica, la FA es la más común y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular, incluidos los eventos

cerebrovasculares (ECV), la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita.^(3,4) Se le relaciona con el 25 % de los ECV isquémicos y con el 50 % de los ECV cardioembólicos⁽⁵⁾ y genera un alto número de consultas de emergencia, así como de días de ingreso hospitalario.⁽⁶⁾

Se estima que a nivel mundial hay más de 20 millones de hombres y más de 12 millones de mujeres con FA, con tasas de incidencia y prevalencia más altas en los países desarrollados.⁽⁷⁾ En términos porcentuales, su prevalencia global varía del 2 al 5 % en pacientes mayores de 60 años y oscila en el 10 % en mayores de 80 años.⁽⁸⁾ Sin embargo, según refieren *Verma* y otros,⁽⁹⁾ esto solo refleja la FA detectada clínicamente. Es muy probable que la prevalencia real sea mayor, si se incluye la FA subclínica, también conocida como silenciosa. De hecho, las proyecciones indican que el problema aumentará, junto con el incremento de la expectativa de vida de la población y se afirma que la prevalencia de la FA se duplicará para 2060.^(3,10)

El riesgo de desarrollar una FA aumenta en pacientes con condiciones como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad de las arterias coronarias, la enfermedad cardíaca valvular, la obesidad, la diabetes tipo 2, la enfermedad renal crónica y el hipertiroidismo.^(7,9) Sus consecuencias clínicas incluyen formación de émbolos, insuficiencia cardíaca y mortalidad temprana. Los émbolos cerebrales conducen a ECV (isquémicos o cardioembólicos) y al deterioro cognitivo.^(8,11) En vista de los problemas que la FA representa para la salud de la población, este artículo tuvo el objetivo de describir, por medio de una revisión, el diagnóstico y manejo de la fibrilación auricular en el pasado, presente y futuro.

Método

Se realizó una revisión de la literatura relacionada con la fibrilación auricular, haciendo un recorrido por algunos hitos de pasado, presente y futuro en el diagnóstico y el manejo terapéutico de esta condición. Las búsquedas se realizaron en español y en inglés, en bases de datos especializadas de publicaciones médicas como PubMed/Medline, LILACS, Epistemonikos, SciELO y Tripdatabase. Como palabras clave de búsqueda se utilizaron los términos fibrilación auricular, evento cerebro vascular cardioembólico, anticoagulantes orales de acción directa, electrocardiograma, fármacos antiarrítmicos, cardioversión y ablación, así como sus equivalentes en inglés: *atrial fibrillation, cardioembolic cerebrovascular event, direct-acting oral anticoagulants, electrocardiogram, antiarrhythmic drugs, cardioversion and ablation*.

Se establecieron como criterios de inclusión: el período de publicación de los artículos, entre 2005 y 2022; el diseño del estudio: ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas con metaanálisis, revisiones sistemáticas sin metaanálisis, revisiones exploratorias, guías de práctica clínica. Se revisaron 97 artículos a texto completo y se tomaron en cuenta 54 para ser incluidos en el estudio.

Pasado del manejo farmacológico de la FA

La irrupción de la warfarina

La warfarina y otros antagonistas de la vitamina K fueron los primeros anticoagulantes utilizados en pacientes con FA.⁽⁷⁾ En

1978 se entendió su mecanismo de acción, al demostrarse su acción inhibitoria sobre el metabolismo de la vitamina K en el hígado.⁽¹²⁾ Este fármaco pertenece al grupo de los cumarínicos, al igual que el dicumarol y el acenocumarol; su acción la realiza al inhibir la carboxilación (dependiente de vitamina K) de los factores de coagulación II, VII, IX y X y producir, así su efecto anticoagulante.⁽¹³⁾

El tratamiento con warfarina, según los estudios más relevantes de su época,^(14,15) redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en más del 60 % y la mortalidad en un 25 %, en comparación con los controles (ácido acetilsalicílico o sin tratamiento). Esto hizo que la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K (AVK) se convirtieron en patrón de cuidado cuando se necesitaba la prevención del ictus con anticoagulantes orales. Sin embargo, en ningún momento se desconoció su uso problemático por requerir controles regulares de la anticoagulación para mantenerse dentro de un rango terapéutico relativamente estrecho, además, de la gran variabilidad entre pacientes e incluso en el mismo paciente, así como a interacciones con la dieta y los medicamentos.⁽¹⁶⁾

El papel de la digoxina

La digoxina ha desempeñado un papel fundamental en el tratamiento de diversas afecciones cardíacas, sobre todo en la insuficiencia cardíaca.⁽¹⁷⁾ Además, la actividad parasimpaticomimética hace que la digoxina sea una opción razonable para controlar la frecuencia ventricular en la FA. A pesar de la extensa historia de la digoxina, la literatura reciente ha puesto en duda la eficacia y seguridad de este medicamento en la población con FA.⁽¹⁸⁾

Lopes y otros⁽¹⁹⁾ reportan que existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con FA que toman digoxina, siendo este significativamente mayor en pacientes con concentraciones séricas de 1,2 ng/ml. El inicio del tratamiento con digoxina en pacientes con FA se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad, independientemente del estado de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, en ausencia de datos de ensayos aleatorizados que demuestren su eficacia y seguridad, la digoxina debe usarse con precaución, controlando su concentración sérica en pacientes con FA y es preferible evitar su uso, si los síntomas pueden aliviarse con otros tratamientos.

Presente de la FA: diagnóstico y manejo

Fibrilación auricular y riesgo de accidentes cardioembólicos

Varios autores coinciden en que la complicación más preocupante de la FA es el ictus cardioembólico y varias situaciones posibilitan que esto ocurra.^(20,21,22,23,24) Cuando existe un flujo sanguíneo anormal en la aurícula izquierda, asociado con señales eléctricas desorganizadas, la ausencia de contracciones auriculares coordinadas, a una disfunción endotelial y otras condiciones protrombóticas, pueden formarse trombos en el apéndice auricular izquierdo. Si el trombo se desprende, se convierte en un émbolo que puede desplazarse a los lechos arteriales periféricos o (más comúnmente) cerebrales. De hecho, los pacientes que experimentan un accidente cerebrovascular embólico relacionado con la FA tienen peores resultados que aquellos que experimentan un accidente cerebrovascular no relacionado con la FA.⁽²⁰⁾

Boursier-Bossy y otros⁽²²⁾ reportan que entre el 20 y 30 % de los ictus isquémicos están relacionados con FA, lo que presenta un riesgo particular, tanto de recurrencia de un accidente cerebrovascular isquémico como de transformación hemorrágica de este accidente. La cardiopatía embólica, principalmente la FA, es una de las tres principales causas de accidente cerebrovascular isquémico, junto con la aterosclerosis y la enfermedad de las arterias pequeñas.

En la comunidad científica existe consenso sobre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de este tipo de eventos cardioembólicos. Entre ellos se menciona la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, la edad avanzada (65-74 años, ≥ 75 años), la obesidad, la diabetes y la enfermedad vascular.^(7,21,25) En consecuencia, el objetivo primario de la terapia en pacientes con FA es la prevención de estos eventos cardioembólicos.⁽¹³⁾ Es por ello que han surgido diversos *scores* para estratificar el riesgo.

Al respecto, *Jame* y *Barnes*⁽²⁰⁾ se refieren a la puntuación CHADS₂, que fue desarrollada en el año 2001 y utilizada ampliamente durante una década. Consideran como factores de riesgo a la insuficiencia cardíaca congestiva (con función conservada o reducida), la hipertensión arterial, la edad (75 años), la diabetes *mellitus* y el accidente cerebrovascular ($\times 2$). Aunque ha cedido su protagonismo inicial, *Oviedo* y otros⁽¹³⁾ le atribuyen una mayor facilidad de aplicación.

Sin embargo, en el año 2010 *Lip* y otros⁽²⁶⁾ propusieron una actualización del CHADS₂, el CHA₂DS₂-VASc que terminó desplazando a la primera y hoy en día es el *score* más utilizado para la estratificación del riesgo de eventos cardioembólicos en pacientes con FA.^(7,16) El *score* CHA₂DS₂-VASc estratifica aún más el riesgo, según la edad, ya que otorga dos puntos a los pacientes de 75 años y un punto a los pacientes de 65 a 74 años. Además, incluye la enfermedad vascular (definida como infarto de miocardio previo, placa aórtica y enfermedad arterial vascular) como factor de riesgo clínico adicional y reconoce el papel que tiene el sexo femenino como factor de riesgo aditivo a las demás características clínicas.⁽²⁰⁾

Dispositivos portátiles para el diagnóstico de la fibrilación auricular

La medicina cardiovascular es un objetivo atractivo para los gigantes de la tecnología de consumo y esto ha propiciado el diseño de dispositivos portátiles que registran trazados de electrocardiograma (ECG).⁽²⁷⁾ Entre ellos destacan el *KardiaMobile*,^(28,29,30) el *Hartman Veroyal 2* en *1*⁽³¹⁾ y los relojes inteligentes de la *Apple watch* series.⁽²⁷⁾ Entre ellos, el *KardiaMobile* (KM) es el que ha interesado a la comunidad científica y, por tanto, se han desarrollado más investigaciones sobre este dispositivo.^(28,29,31)

KardiaMobile® (AliveCor, Mountain View, CA) es un registrador de ECG portátil que es capaz de detectar la fibrilación auricular (FA). Está disponible como registrador de ECG de una o de seis derivaciones (*KardiaMobile-6L*). El dispositivo tiene dos electrodos en la superficie superior. La persona coloca dos dedos en cada electrodo para tomar su ECG. *KardiaMobile-6L* tiene tres electrodos: dos en la superficie superior y uno en la parte inferior que se coloca en la pierna izquierda. Las personas deben permanecer quietas y deben seguir tocando los electrodos durante al menos 30 segundos para que se tome un registro completo.^(28,29)

Funciona con un dispositivo móvil inteligente compatible para ejecutar la aplicación *KardiaApp*. Mientras toma una lectura, la grabación de ECG se envía de forma inalámbrica al dispositivo móvil donde se puede ver en la aplicación. La aplicación muestra el trazado del ECG y la clasificación como normal, posible FA, taquicardia, bradicardia o sin clasificar. Los trazos también pueden clasificarse como ilegibles, si no pueden interpretarse, debido a una posible interferencia. Otra de sus ventajas es que los datos de ECG se pueden guardar como un archivo PDF y enviarse por correo electrónico al médico.⁽²⁹⁾

Según *Koltowsky* y otros⁽³²⁾ la detección de la fibrilación auricular por parte del KM es comparable con los resultados obtenidos en ECG estándar y muestra una sensibilidad del 92,8 % y una especificidad del 100 %. Por su parte, *Zaprutko* y otros⁽³¹⁾ reportaron en su estudio una sensibilidad de 66,7 % (IC 95 % = 38,4 % - 88,2 %) y una especificidad del 98,5 % (IC 95 % = 96,7 % - 99,5 %); lo compararon con el dispositivo *Hartmann Veroyal* que mostró una sensibilidad del 10 % (IC 95 % = 0,23 - 44,5 %) y especificidad de 94,96 % (IC 95 % = 92,15 - 96,98 %).

Las guías de práctica clínica sobre la fibrilación auricular

El paradigma dominante de la producción científica en ciencias de la salud es el de la medicina basada en la evidencia. En este contexto han surgido las guías de práctica clínica y para que sean confiables deben basarse en una revisión sistemática de la literatura, proporcionar calificaciones de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, considerar los valores de los pacientes y ser desarrolladas por un panel multidisciplinario de expertos. Diversas disciplinas las han asumido para la resolución de muchos problemas clínicos.⁽³³⁾ En relación con la fibrilación auricular, han surgido diversas guías de práctica clínica producto de consensos entre expertos.^(7,30,34,35,36)

Se aprecia consenso respecto a la metodología de diagnóstico para lo cual se debe realizar la palpación manual del pulso que permite evaluar la presencia de un pulso irregular, si hay sospecha de fibrilación auricular. Esto incluye a las personas que presentan cualquiera de las siguientes señales: dificultad para respirar, palpitaciones, síncope, mareos, molestias en el pecho, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio. Asimismo, debe realizarse un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones para hacer un diagnóstico de FA, si se detecta un pulso irregular en personas con sospecha de fibrilación auricular con o sin síntomas.^(30,36)

Se recomienda emplear estrategias de tamizaje oportunista, es decir, a todo paciente de 65 años o más debe realizarse una toma de pulso con la intención de detectar FA.⁽³⁶⁾ En personas en las que se sospeche FA paroxística, no detectada por registro de ECG de 12 derivaciones, se debe usar un monitor de ECG ambulatorio de 24 horas, si se sospechan episodios asintomáticos o los episodios sintomáticos tienen menos de 24 horas de diferencia y usar el ECG ambulatorio en conjunto con un registrador de eventos u otra tecnología de ECG durante un período apropiado para detectar la fibrilación auricular, si los episodios sintomáticos tienen más de 24 horas de diferencia.^(30,34)

Lo anterior se sugiere para establecer el diagnóstico definitivo.

Sin embargo, no son menos importantes las recomendaciones que dan las guías de práctica clínica para el manejo de la FA. Y en este caso, las principales orientaciones se inclinan por la implementación de una estrategia denominada *Fibrilación auricular Mejor cuidado* (en inglés *Atrial fibrillation Better Care*) que se cumple por medio del nemotécnico ABC. El significado de la "A" es anticoagulación para la prevención de eventos tromboembólicos; la "B" se refiere a buen control de los síntomas; y la "C", al control de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades.⁽³⁶⁾

En el presente, la base de la terapia anticoagulante es el uso de los llamados anticoagulantes orales directos (ACOD).^(20,37,38,39,40,41) En este grupo de medicamentos figuran el dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán, los cuales representan la farmacoterapia anticoagulante que se utiliza para la prevención de eventos tromboembólicos. Se clasifican en dos clases: los inhibidores orales directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán) e inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) (tabla 1).⁽³⁷⁾

Cabe mencionar, que desde el año 2009 se han estado comparando esos anticoagulantes orales directos (ACOD) con el tratamiento con AVK para la prevención de accidentes cerebrovasculares en la FA. Debido a los resultados se aprobó su uso en Estados Unidos, Europa y en el resto del mundo. Hay consenso sobre la eficacia y la seguridad de los ACOD en comparación con los AVK.⁽²⁰⁾

La adherencia al tratamiento con ACOD suele ser mayor que la del tratamiento con AVK, lo que se atribuye a su mejor perfil farmacocinético y sus mayores rangos de seguridad y eficacia. Esto es especialmente importante en pacientes vulnerables, entre los que se encuentran los de edad avanzada, con alguna disfunción renal o un ictus previo.⁽³⁶⁾

Tabla 1 - Anticoagulantes orales directos para prevención de eventos tromboembólicos^(7,36,39,42)

Fármaco	Vida media	Vía de excreción	Dosis
Dabigatrán	12-14 h	80 % renal	150 mg 2 veces al día
		20 % hepática	0
Rivaroxabán	5-9 h (AJ)	33 % renal	20 mg 1 vez al día
	11-13 h (AM)	67 % hepática	
Apixabán	12 h	25 % renal	5 mg 2 veces al día
		75 % hepática	
Edoxabán	10-14 h	50 % renal	60 mg 1 vez al día o
		50 % hepática	30 mg 1 vez al día

Leyenda: AJ = adultos jóvenes; AM = adultos mayores.

Nota al pie: Se elaboró a partir de las referencias.^(7,36,39,42)

Fuente: Elaboración propia.

Dos caminos terapéuticos: control del ritmo versus control de la frecuencia cardíaca

En la estrategia antes mencionada, la "B" se refiere al buen control de los síntomas.⁽³⁶⁾ En este sentido, se plantean dos posibles caminos a elegir, uno de ellos es el control del ritmo, cuyo propósito es reducir los síntomas relacionados con la FA y mejorar la calidad de vida del paciente y el otro es el control de la frecuencia cardíaca, que forma parte de la terapéutica integral en FA.^(36,43)

En la primera opción se pretende restaurar y mantener el ritmo sinusal para lo que se requiere la combinación de distintos tratamientos farmacológicos; se puede optar, incluso, por la cardioversión (farmacológica o eléctrica) y en algunos casos la ablación con catéter. Se puede intentar revertir el ritmo con amiodarona, sin embargo, las recomendaciones de las guías de práctica clínica serían las siguientes:

- Uso de vernakalant intravenoso para lograr la cardioversión farmacológica de la FA de reciente aparición, (menos en pacientes con síndrome coronario agudo reciente o insuficiencia cardíaca grave); o bien el uso de flecainida o propafenona (con excepción de los pacientes con cardiopatía estructural grave). Se recomienda la amiodarona intravenosa para la cardioversión de la FA de pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía estructural si el retraso de la cardioversión está justificado por la situación clínica.^(36,44,45)
- Realizar cardioversión (eléctrica o farmacológica) como parte del tratamiento de control del ritmo cardíaco para pacientes sintomáticos con FA persistente. La cardioversión farmacológica de la FA está indicada únicamente en pacientes estables desde el punto de vista hemodinámico y solo si se valoró el riesgo tromboembólico. Si se opta por la cardioversión eléctrica es importante realizar pretratamiento con amiodarona, flecainida, ibutilida o propafenona para facilitar el éxito.^(36,46,47)

Ahora bien, respecto al control de la frecuencia cardíaca, el tratamiento farmacológico incluye a los betabloqueadores que suelen ser la primera línea porque su efecto es inmediato. Una opción que también contribuye al control de la frecuencia cardíaca son los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, entre los que se encuentran el verapamilo y el diltiazem. Una opción que debe considerarse como último recurso, solo si no se ha podido controlar la frecuencia cardíaca con tratamiento combinado en pacientes que no son aptos para un tratamiento no farmacológico, es la amiodarona que puede ser útil en estos casos, muy a pesar de sus efectos adversos extracardíacos.

En un ensayo clínico realizado por *Ulimon* y otros⁽⁴⁸⁾ los calcio antagonistas funcionaron mejor que los beta bloqueadores en el control de la frecuencia cardíaca y de los síntomas relacionados con la arritmia en pacientes con FA. Por lo tanto, los bloqueadores de los canales de calcio deben considerarse mucho más para el control de la frecuencia en pacientes con FA sin comorbilidades que exijan el uso de bloqueadores beta.

Un punto que no hay que descuidar es que la atención a pacientes con FA requiere de un equipo cardiológico multidisciplinario donde exista colaboración entre el cardiólogo, el cirujano cardíaco y el electrofisiólogo. De este último depende la selección de los pacientes candidatas a la cardioversión eléctrica y ablación, lo que garantiza una atención médica de calidad.^(34,36)

Al respecto, las consideraciones del electrofisiólogo que hay que tomar en cuenta para el tratamiento de la FA sería la necesidad o no de realizar procedimientos toracoscópicos, entre los que se encuentran la ablación, para mantener el ritmo sinusal de los pacientes con FA sintomática paroxística o persistente refractaria al tratamiento con fármacos

antiarrítmicos a largo plazo. Esto, si previamente ha fracasado la ablación percutánea.^(49,50) El fin último de la ablación es el aislamiento de las venas pulmonares. Puede realizarse por radiofrecuencia que utiliza energía térmica o por la crioblación, que en base a bajas temperaturas logra su cometido de aislar este grupo de venas.⁽³⁶⁾

Futuro: posibles nuevos abordajes terapéuticos de la fibrilación auricular

La identificación del mecanismo epigenético y la prueba de concepto en modelos preclínicos de FA sugieren que las terapias epigenéticas y los llamados epifármacos pueden ser efectivos para su manejo. Estos atacan y reprograman el epigenoma y ya se adelantan investigaciones sobre enfoques de terapia génica para la FA.⁽⁴⁾

De hecho, en palabras de Doñate y otros⁽²⁾ la combinación de múltiples enfoques basados en la metilación del ADN, la accesibilidad de la cromatina, las interacciones proteína-ADN y la organización tridimensional del genoma con datos funcionales y electrofisiológicos relacionados con la FA aportará nuevos conocimientos.

Recientemente, el químico dirigido a la proteólisis (PROTAC) ha surgido como un epifármaco prometedor y potencial. Estos son moléculas con dos ligandos y un conector: un ligando para unir la proteína de interés, uno para reclutar la ligasa E3 y un revestimiento que conecta los dos. Puede promover la degradación de proteínas específicas en lugar de inhibir la degradación de estas. Los PROTAC se han utilizado para atacar defectos genéticos específicos de las enzimas modificadoras del epigenoma o para desarrollar la letalidad sintética en ensayos clínicos de subgrupos de cáncer. Actualmente se explora su utilidad para la terapia en FA.^(2,4)

Otro aspecto que se está evaluando es el uso de aptámeros, oligonucleótidos sintéticos de ADN o ARN monocatenarios que adoptan conformaciones secundarias y terciarias, que les permiten unirse e inhibir las moléculas diana a las que han sido seleccionados con alta afinidad y especificidad.⁽⁵¹⁾ En anticoagulación se están estudiando los que involucran la inhibición de FXa.⁽⁵²⁾

Cabe mencionar que Brízido y otros⁽⁴²⁾ advierten que la adherencia al tratamiento anticoagulante por parte de los pacientes suele ser un problema. Señalan que los factores predictores de una disminución de la adherencia son la duración de la terapia, la dosificación de dos veces al día y hasta el pago por los medicamentos en pacientes no asegurados.

En ese sentido, resultaría interesante que los esfuerzos en las investigaciones sobre la medicación anticoagulante se enfocaran en una presentación que elevara la adherencia. Desde esta revisión se propone que la vía subdérmica, tal como es utilizada ampliamente en los implantes anticonceptivos subdérmicos,⁽⁵³⁻⁵⁴⁾ es una opción que debe considerarse. Es decir, que los fármacos anticoagulantes puedan ser implantados en los pacientes por medio de un dispositivo que libere el fármaco de manera continua y controlada. Eso pudiera ser el futuro de una terapia anticoagulante segura y con una alta adherencia al tratamiento.

Conclusiones

La revisión hizo un recorrido por algunos aspectos importantes en cuanto al diagnóstico y el manejo de la fibrilación auricular en el pasado, presente y futuro. Siempre ha sido una preocupación el enfoque en una terapia anticoagulante que sirva para la prevención de eventos cardioembólicos. Por eso durante mucho tiempo el medicamento más utilizado fue la warfarina. Sin embargo, esta fue desplazada por los anticoagulantes orales directos que han demostrado ser más eficaces y seguros.

En materia de diagnóstico existe un auge en el desarrollo de dispositivos que son capaces de medir el ritmo cardíaco y detectar cuando existe una arritmia, siendo el KardiaMobile el que ha mostrado un mejor desempeño. No obstante, los paneles de expertos, que se han ocupado de generar guías de práctica clínica, siguen recomendando que el diagnóstico de la fibrilación auricular se haga por medio de un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se piensa que en un futuro cercano los epifármacos serán una alternativa viable para el manejo de la fibrilación auricular, gracias a los aportes de los estudios epigenéticos. A partir de esta revisión se plantea la posibilidad de que surjan dispositivos subdérmicos que se implanten en los pacientes y liberen el fármaco anticoagulante de manera continua y controlada, tal como ocurre con dispositivos similares usados, por ejemplo, los anticonceptivos, o con parches tales como los de rivastigmina, nitroglicerina o analgésicos. Allí está el futuro de la terapia anticoagulante para prevenir eventos tromboembólicos y disminuir las consecuencias de la fibrilación auricular.

Referencias bibliográficas

1. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 2019 [acceso 15/05/2022];15(2):136-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516110>
2. Doñate Puertas R, Arora R, Rome S, Asatryan B, Roderick HL, Chevalier P. Epigenetics in atrial fibrillation: A reappraisal. *Hear Rhythm.* 2021;18(5):824-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.007>
3. Di Carlo A, Zaninelli A, Mori F, Consoli D, Bellino L, Baldereschi M, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation Subtypes in Italy and Projections to 2060 for Italy and Europe. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(11):2534-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.16748>
4. Li D, Nie J, Han Y, Ni L. Epigenetic Mechanism and Therapeutic Implications of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;21(8):763-824. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127848>
5. González-Hermosillo JA, Márquez MF, Ocampo-Peña S. Diseño de un registro de fibrilación auricular y riesgo embólico en México: CARMEN-AF. *Arch Cardiol México.* 2017;87(1):5-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2016.11.003>
6. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Española Cardiol (Supl).* 2016 [acceso 15/05/2022];16:2-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113135871630>

0073

7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
8. Forero-Gómez JE, Moreno JM, Agudelo CA, Rodríguez-Arias EA, Sánchez-Moscote PA. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. *Iatreia.* 2017 [acceso 15/05/2022];30(4):404-22. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v30n4/0121-0793-iat-30-04-00404.pdf>
9. Verma K, Wong M. Atrial fibrillation. *Aust J Gen Pract.* 2019 [acceso 15/05/2022];20(48):694-9. Disponible en: <https://www.racgp.org.au/ajgp/2019/october/atrial-fibrillation>
10. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105(24):1860-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
11. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017;40(6):413-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.22667>
12. Quintero-González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Investigación Clínica.* 2010 [acceso 15/05/2022];51(2):269-87. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/ic/v51n2/arto8.pdf>
13. Oviedo Pérez KJ, Arce Arguedas EJ, García Vásquez ML. Warfarina versus inhibidores del factor X en pacientes con fibrilación atrial como tratamiento para evitar complicaciones. *Rev Fac Med Univ Iberoamérica.* 2021 [acceso 15/05/2022];3(2). Disponible en: <http://www.unibe.ac.cr/ojs/index.php/RFMUI/article/view/71/100>
14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-Dose Warfarin versus Aspirin for Preventing Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):590-2. DOI: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00018>
15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67. DOI: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
16. Lip GYH, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. *Thromb Haemost.* 2017;117(7):1230-9. DOI: <https://doi.org/10.1160/th16-11-0876>
17. Kotecha D, Bunting K V, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, *et al.* Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 [acceso 18/05/2022];324(24):2497-508. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351042>
18. Scasele MJ, Salvatore DJ. Role of Digoxin in Atrial Fibrillation. *J Pharm Pract.* 2017;30(4):434-40. DOI: <https://doi.org/10.1177/0897190016642361>
19. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, *et al.* Digoxin and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018 [acceso 18/05/2022];71(10):1063-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718301037>
20. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020 [acceso 18/05/2022];106(1):10-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533990>
21. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol.* 2021;41(4):348-64. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726332>
22. Boursier-Bossy V, Zuber M, Emmerich J. Ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: When to introduce anticoagulant therapy? *JMV-Journal Med Vasc.* 2020;45(2):72-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.01.153>
23. Healey JS, Amit G, Field TS. Atrial fibrillation and stroke: How much atrial fibrillation is enough to cause a stroke? *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):17-23. DOI: <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000780>
24. Katsanos AH, Kamel H, Healey JS, Hart RG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2020;142(24):2371-88. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049768>
25. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Fetsch T, Freedman S Ben, *et al.* A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the Fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association Consensus Conference. *EP Europace.* 2016;18(1):37-50. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euv304>
26. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010 [acceso 18/05/2022];137(2):263-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369210600670>
27. Al-Alusi MA, Ding E, McManus DD, Lubitz SA. Wearing Your Heart on Your Sleeve: the Future of Cardiac Rhythm Monitoring. *Curr Cardiol Rep.* 2019 [acceso 19/05/2022];21(12):158. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768764>
28. Lambert CT, Patel D, Bumgarner JM, Kanj M, Cantillon D, Saliba W, *et al.* Atrial fibrillation future clinic. Novel platform to integrate smart device electrocardiogram into clinical practice. *Cardiovasc Digit Heal J.* 2021;2(2):92-100. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666693621000220>
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *KardiaMobile for detecting atrial fibrillation.* London; 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg64>
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Atrial fibrillation: diagnosis and management NICE guideline.* NICE Guideline. London; 2021. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng196

31. Zaprutko T, Zaprutko J, Sprawka J, Pogodzińska M, Michalak M, Paczkowska A, *et al.* The comparison of Kardia Mobile and Hartmann Veroyal 2 in 1 in detecting first diagnosed atrial fibrillation. *Cardiol J.* 2021;1-9. DOI: <https://doi.org/10.5603/cj.a2021.0083>
32. Koltowski L, Balsam P, Glowczynska R, Rokicki JK, Peller M, Maksym J, *et al.* Kardia Mobile applicability in clinical practice: A comparison of Kardia Mobile and standard 12-lead electrocardiogram records in 100 consecutive patients of a tertiary cardiovascular care center. *Cardiol J.* 2021 [acceso 19/05/2022];28(4):543-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644079>
33. Murad MH. Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):423-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.001>
34. Brieger D, Amerena J, Attia JR, Bajorek B, Chan KH, Connell C, *et al.* National heart foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Med J Aust.* 2018;209(8):356-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1043>
35. Soto-Becerra R, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Alarcón-Ruiz CA, Pacheco-Barrios K, Taype-Rondan A, *et al.* Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con fibrilación auricular en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *An la Fac Med.* 2019 [acceso 19/05/2022];80(2):250-63. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v80n2/a21v80n2.pdf>
36. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al.* Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS). *Rev Esp Cardiol.* 2021 [acceso 19/05/2022];74(5): e1-437. Disponible en: <https://www.revvespcardiol.org/es-pdf-So300893220306953>
37. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):1-18. DOI: <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017559>
38. De Luca L, Mistrulli R, Veneziano FA, Grigioni F, Volpe M, Musumeci F, *et al.* Antithrombotic Strategies in Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med.* 2022 [acceso 19/05/2022];11(3):512. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35159964>
39. Stacy ZA, Richter SK. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018 [acceso 20/05/2022];12(9):247-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081727>
40. Brízido C, Ferreira AM, Lopes P, Strong C, Mendes GS, Gama FF, *et al.* Adesão à terapêutica com anticoagulantes diretos em doentes com fibrilhação auricular não valvular – uma análise de mundo real. *Rev Port Cardiol.* 2021 [acceso 20/05/2022];40(9):669-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S08702551210191955>
41. Ramírez-Prieto G, Pombo-Bartelt JE, Rojas-Calderón G, García-González JJ. Prescription of oral anticoagulation in geriatric patients with atrial fibrillation. *Arch Cardiol Mex.* 2022 [acceso 20/05/2022];92(1):42-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34153976>
42. Roberti R, Iannone LF, Palleria C, Curcio A, Rossi M, Sciacqua A, *et al.* Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice. *Front Pharmacol.* 2021;12(5):1-14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684638>
43. Cosin-Sales J, Olalla J. Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular. *Antiarrítmicos y anticoagulantes orales. Rev Esp Cardiol.* 2016;16(Supl):33-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(16\)30012-7](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(16)30012-7)
44. Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(3):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/anec.12508>
45. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation. *J Emerg Med.* 2018;54(3):320-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.11.016>
46. Müssigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: Comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace.* 2015;18(1):51-6. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euv194>
47. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, *et al.* Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2019;21(6):856-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euy310>
48. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, *et al.* Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):225-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.020>
49. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2019;12(9):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1161/circep.119.007414>
50. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, *et al.* Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: A multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014;35(8):501-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh457>
51. Nimjee SM, White RR, Becker RC, Sullenger BA. Aptamers as Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2017 [acceso 20/05/2022];57:61-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28061688>
52. Chabata CV, Frederiksen JW, Sullenger BA, Gunaratne R.

Emerging applications of aptamers for anticoagulation and hemostasis. *Curr Opin Hematol.* 2018 [acceso 20/05/2022];25(5):382-8. Disponible en:

https://journals.lww.com/co-hematology/Fulltext/2018/09000/Emerging_applications_of_aptamers_for.6.aspx

53. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and benefits of contraceptives implants: A systematic review. *Pharmaceuticals.* 2021;14(6):1-26. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8229462/>

54. Teal S, Edelman A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects. *JAMA.* 2021 [acceso 20/05/2022];326(24):2507.

Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787541>

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Antonio Luis Castro Castro, Diagnosticard SAS. Girardot-Cundinamarca, Colombia. E-mail: alcastro954@gmail.com



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).