

## Editorial

## Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología

## New Evidence, New Controversies: a Critical Review of the European Society of Cardiology 2010 Clinical Practice Guidelines on Atrial Fibrillation

Manuel Anguita<sup>a,b,c,\*</sup>, Fernando Worner<sup>a,b,c</sup>, Pere Domenech<sup>b</sup>, Francisco Marín<sup>b</sup>, Javier Ortigosa<sup>b</sup>, Julián Pérez-Villacastín<sup>b</sup>, Antonio Fernández-Ortiz<sup>c</sup>, Angel Alonso<sup>c</sup>, Angel Cequier<sup>c</sup>, Josep Comín<sup>c</sup>, Magda Heras<sup>c</sup>, Manuel Pan<sup>c</sup>, Javier Alzueta<sup>d</sup>, Angel Arenal<sup>d</sup>, Gonzalo Barón<sup>d</sup>, Xavier Borrás<sup>d</sup>, Ramón Bover<sup>d</sup>, Mariano de la Figuera<sup>d</sup>, Carlos Escobar<sup>d</sup>, Miguel Fiol<sup>d</sup>, Benito Herreros<sup>d</sup>, José L. Merino<sup>d</sup>, Lluís Mont<sup>d</sup>, Nekane Murga<sup>d</sup>, Alonso Pedrote<sup>d</sup>, Aurelio Quesada<sup>d</sup>, Tomás Ripoll<sup>d</sup>, José Rodríguez<sup>d</sup>, Martín Ruiz<sup>d</sup> y Ricardo Ruiz<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Coordinadores del Grupo de Trabajo sobre Guías de Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

<sup>b</sup>Grupo de Trabajo sobre Guías de Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

<sup>c</sup>Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

<sup>d</sup>Grupo de expertos revisores del documento sobre Guías de Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 17 de noviembre de 2011

## INTRODUCCIÓN

En línea con la nueva filosofía sobre guías de práctica clínica marcada por el Comité Ejecutivo de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), explicada y justificada en un reciente documento publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA (REC)<sup>1</sup>, se presenta este artículo que pretende debatir los aspectos más controvertidos de las guías de fibrilación auricular (FA) de la *European Society of Cardiology* (ESC) publicadas en 2010<sup>2</sup>. Estas guías han despertado un gran interés debido al notable cuerpo de evidencia científica sobre la FA conocido en los últimos años y las novedades aportadas por la guía. Los objetivos de esta revisión son: a) evaluar la metodología y la cronología desarrolladas para el análisis de las guías europeas sobre otros temas<sup>1</sup>, y b) realizar un análisis de las guías valorando sus recomendaciones más innovadoras, que originaron una interesante polémica y contrastan con recomendaciones de otras guías internacionales de posterior aparición. Además, el tiempo transcurrido desde su publicación y la aparición de nuevas evidencias permiten realizar algunos comentarios con más perspectiva.

## MÉTODOS

El Comité de Guías de Práctica Clínica de la SEC formó un grupo de trabajo integrado por cardiólogos clínicos, electrofisiólogos y expertos en trombosis cardiovascular (cardiólogos y hematólogos), con el objetivo general de revisar las evidencias y las

recomendaciones aportadas por las guías sobre FA antes citadas, así como los nuevos estudios publicados desde su aparición. La base para la revisión ha sido la guía sobre FA de la ESC, que es la aceptada por la SEC y publicada en REC<sup>3</sup>. A los cardiólogos clínicos se les pidió una valoración general de todos los aspectos novedosos de las guías, mientras que a los electrofisiólogos y expertos en trombosis se les solicitó una evaluación de los temas más relacionados con su campo. Con los comentarios de estos expertos, se elaboró un documento de consenso, que fue aprobado por todos los integrantes del grupo de trabajo. Este documento fue remitido para revisión a otro grupo de 18 expertos, propuestos por las secciones científicas de Cardiología Clínica y de Electrofisiología y Arritmias, cuyos comentarios se integraron en el documento final. A todos se les solicitó una declaración de conflictos de intereses en relación con este tema, que se detalla al final de este artículo. Aunque los expertos, lógicamente, podían tratar con total libertad los aspectos que consideraran de mayor interés, se les proporcionó un cuestionario básico que sirviera de referencia y que homogeneizara la información proporcionada.

## COMENTARIOS GENERALES Y ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA

El tiempo transcurrido desde la publicación de la anterior guía (4 años)<sup>4</sup> y la existencia de nuevos y numerosos datos sobre los distintos aspectos del manejo de la FA hacían necesaria la elaboración de una nueva guía, como se pone de manifiesto por la publicación casi simultánea de las guías europeas, canadienses y norteamericanas<sup>2,5,6</sup>. A diferencia de la guía de 2006, elaborada conjuntamente por ESC, *American Heart Association* (AHA) y *American College of Cardiology* (ACC), las nuevas guías son independientes. La razón fundamental esgrimida, diferentes sistemas reguladores (*European Medicines Agency* [EMA], *Food and Drug Administration* [FDA]), no parece de suficiente peso como para haber renunciado a un análisis conjunto de la evidencia

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

Rev Esp Cardiol. 2010;63:1483.e1-e83

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, España.

Correo electrónico: manuelyanguita.sspa@juntadeandalucia.es (M. Anguita).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

científica existente por expertos europeos y norteamericanos, como se hizo en la de 2006. Los aspectos contradictorios y las distintas recomendaciones realizadas por las diversas guías añaden confusión y les restan valor.

En cuanto a la categorización de las recomendaciones, hay que reseñar que, de un total de 212, sólo hay 35 de nivel A (evidencia derivada de múltiples test clínicos aleatorizados o metanálisis), un 16% del total, 70 de nivel B (un solo test clínico aleatorizado o varios estudios grandes no aleatorizados), y 107 (el 50%) de nivel C (consenso de expertos), lo que desvirtúa el nivel general de las recomendaciones. Las recomendaciones de manejo de la FA en situaciones especiales son casi todas de nivel C. Posiblemente, este exceso de indicaciones de nivel C, que no es exclusivo de las guías europeas, se debe al intento de abarcar todas las posibles situaciones, pero quizá sería preferible evitar tantas opiniones personales de expertos y resaltar sólo las que tienen evidencia claramente demostrada. Esto llevaría a unas guías «de mínimos», cuyas recomendaciones no serían discutibles, y les daría mayor fuerza. Las guías deberían, además, señalar las lagunas de evidencia existentes y proponer estudios bien diseñados para resolver esas lagunas.

## ASPECTOS NOVEDOSOS

Los aspectos más importantes y/o novedosos identificados por el grupo de trabajo son los siguientes:

1. El concepto de FA persistente de larga duración.
2. La nueva clasificación sintomática de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA).
3. Los nuevos criterios y escalas de riesgo embólico y hemorrágico.
4. Las recomendaciones sobre anticoagulación y antiagregación en el paciente isquémico con FA, sobre todo cuando se han implantado *stents*.
5. Las indicaciones de las estrategias de control de ritmo o frecuencia y el control menos estricto de la frecuencia.
6. El papel de los nuevos antiarrítmicos (dronedarona, vernakalant).
7. Las indicaciones de ablación.

## VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS ASPECTOS NOVEDOSOS

### Fibrilación auricular persistente de larga duración

La guía de la ESC reconoce que hay un número creciente de pacientes con FA de duración superior a 1 año (que en la guía previa de 2006 se etiquetaba como FA permanente), en los que se opta por una estrategia de control de ritmo (habitualmente ablación). En la nueva guía se propone etiquetarlos como FA persistente de larga duración, aunque esto no se traduce en un cambio de recomendaciones respecto a la FA permanente previa.

### Clasificación sintomática de la *European Heart Rhythm Association*

Esta clasificación puede resultar interesante porque estandariza los síntomas, pero es poco concreta, como suele ocurrir con las clasificaciones funcionales. No se especifica qué síntomas son los que se debe valorar (¿disnea, palpitaciones, etc.) y posiblemente sea menos aplicable a los pacientes con FA paroxística. Además, ya existe otra previa, la canadiense<sup>5</sup>, con una clase funcional más, y es dudoso que vaya a desplazar a la de la *New York Heart Association* (NYHA) que, aunque usada más para la insuficiencia cardiaca, es similar. Lo lógico sería utilizar una única clasificación.

## Indicaciones de anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular

Los cambios propuestos en las indicaciones de anticoagulación son uno de los aspectos más controvertidos de la guía de la ESC sobre FA<sup>7</sup>. En esencia, se resumen en la sustitución de la escala de riesgo embólico CHADS<sub>2</sub> por el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y en la valoración del riesgo hemorrágico según la escala HAS-BLED<sup>2,3</sup>.

### Escalas de riesgo embólico

La nueva escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc da mayor importancia al continuo que la CHADS<sub>2</sub> y elimina el enfoque de «bajo-moderado-alto» riesgo, ya que esta categorización es arbitraria. Como muestra, no es lo mismo un CHADS<sub>2</sub> de 1, con un 2,8% de riesgo anual, que un CHADS<sub>2</sub> de 2, con un 4% de riesgo anual. La introducción de la nueva escala de riesgo embólico supone manejar de forma diferente a los pacientes con CHADS<sub>2</sub> de 0 y 1, es decir, a los pacientes con menor riesgo, ya que identifica de manera muy precisa a los pacientes con bajo riesgo tromboembólico (el 0,78% anual con escala 0), con la consecuencia de incrementar muy notablemente las indicaciones de anticoagulación, ya que sólo los varones menores de 65 años sin otros factores de riesgo se librarían de la anticoagulación, y este grupo representa sólo el 8,6% de la población<sup>8</sup>. Se esgrimen dos razones fundamentales para justificar su introducción: a) incorporar factores de riesgo mayores no incluidos en el CHADS<sub>2</sub> (enfermedad vascular, edad entre 65 y 75 años y sexo femenino), y b) la aprobación de nuevos anticoagulantes con mejor perfil de seguridad que la warfarina y el acenocumarol. Cabe resaltar que no hay unanimidad en la literatura respecto a que los nuevos criterios incluidos, como el sexo femenino y la historia de enfermedad vascular limitada a la angina, se asocien a mayor riesgo embólico en pacientes con FA<sup>9,10</sup>. Es cierto que la guía dice que en muchas ocasiones el diagnóstico de angina no es real, y se debe exigir otro criterio más objetivo para considerar que hay enfermedad vascular coronaria. Tampoco está claro el riesgo embólico que representa alguno de los viejos factores incluidos en el CHADS<sub>2</sub> y que se sigue valorando en el nuevo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, como la hipertensión arterial bien controlada<sup>11</sup>, la insuficiencia cardiaca «clínica» (en ausencia de disfunción sistólica ventricular izquierda) o la existencia de cardiopatías asociadas como la miocardiopatía hipertrófica o la restrictiva, como se discute en la propia guía ESC de 2010<sup>2</sup>.

Aunque la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se obtuvo a partir de datos de un solo estudio observacional publicado en *Chest*<sup>8</sup>, varios trabajos la han validado después, comparándola con el CHADS<sub>2</sub><sup>12,13</sup>. Las guías norteamericanas y canadienses<sup>6,14</sup> rechazan utilizar el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc argumentando que el impacto en las decisiones clínicas no se ha demostrado superior que con el CHADS<sub>2</sub> y que es más complejo y difícil de recordar. Destaca que en el estudio inicial<sup>8</sup> sólo había un paciente con escala 0, sobre un total de 7.329, por lo que es difícil dar recomendaciones sobre esta base. Otra limitación es la recomendación poco precisa en los pacientes con escala 1 (antiagregación o anticoagulación, pero prefiriendo la antiagregación) o escala 0 (antiagregación o ningún tratamiento antitrombótico, que se prefiere). En conclusión, el nuevo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc aporta ventajas sobre el anterior, sobre todo a la hora de discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con escala < 2 en el CHADS<sub>2</sub>, pero sigue sin estar del todo clara la mejor estrategia de tratamiento en estos pacientes en menor riesgo, así como la importancia de la presencia aislada de enfermedad vascular periférica, hipertensión bien controlada, insuficiencia cardiaca sin disfunción sistólica o incluso el sexo femenino, aunque trabajos recientes encuentran que la incidencia de embolias es mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica o infarto de miocardio<sup>15</sup> o en mujeres<sup>16</sup>.

### Escala de riesgo hemorrágico

La guía europea propone la utilización de una escala de riesgo hemorrágico, HAS-BLED (hipertensión, disfunción renal o hepática, ictus previo, sangrado previo, cociente internacional normalizado (INR) inestable, edad > 65 años, ingesta de fármacos que puedan interferir con la hemostasia o alcohol), basada en un solo estudio, el registro europeo de FA<sup>17</sup>, aunque validada con posterioridad<sup>18</sup>. Dar relevancia al riesgo de sangrado es importante, aunque hay que destacar que varios de los factores de riesgo de hemorragia de esta escala también lo son de embolia, lo que puede hacer que de su aplicación no se deriven conductas claramente diferenciadas. Hay que resaltar que la guía no establece una contraindicación para la anticoagulación con HAS-BLED de 3 o más, sino que se debe hacer un seguimiento aún más estrecho en estos pacientes, tanto si toman anticoagulantes como si toman antiagregantes. El riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes, y no sólo en los que reciben anticoagulantes orales, ya que la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) también se asocia a riesgo de sangrado, a veces mayor que el de los anticoagulantes.

### Recomendaciones de anticoagulación

En este apartado es donde se generan las mayores diferencias en las recomendaciones de las guías norteamericanas y europeas. De hecho, las nuevas guías norteamericanas en este apartado no se diferencian de las que en 2006 publicaron conjuntamente ambas sociedades<sup>4</sup>. Como se puede apreciar en la guía europea, en pacientes con uno solo de los factores de riesgo 65-74 años, insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular izquierda, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad vascular o sexo femenino, hay recomendación de anticoagular más que de antiagregar, y esta es la diferencia más notable entre las dos versiones de las guías europeas (2006 y 2010) o con las guías norteamericanas, puesto que afecta a un número muy importante de pacientes (los de riesgo moderado o bajo), lo cual un reciente estudio danés<sup>18</sup> ha respaldado, pero otro español<sup>19</sup> no. En este, en una población general con FA, el riesgo embólico fue muy bajo y similar con o sin anticoagulación en pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0 o 1. En la redacción de las recomendaciones también se genera alguna discordancia con las recomendaciones generales. Concretamente, en mujeres < 65 años y sin otros factores de riesgo, recomiendan AAS antes que anticoagulación (recomendación de clase IIb, nivel C). Otra recomendación claramente distinta de la de la guía anterior es la preferencia de no dar tratamiento antitrombótico a los pacientes con bajo riesgo (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0; recomendación de clase IIa, nivel B). Por último, las recomendaciones de anticoagulación pericardioversión tienen todas un nivel de evidencia B o C. Aunque no se trata en las recomendaciones, es interesante leer los apuntes que las guías de la ESC hacen sobre la calidad de la anticoagulación. Afirman que consiguiendo un tiempo en rango terapéutico < 60% puede desaparecer totalmente el beneficio de anticoagular frente a estrategias antiagregantes. Y este es un aspecto crítico de la anticoagulación de los pacientes con FA actualmente anticoagulados en España, al igual que en otros países. Lógicamente, esto sólo es aplicable a los actuales anticoagulantes antivitaminas K, y se obviaría con los nuevos anticoagulantes.

### Fármacos antitrombóticos

La nueva guía de la ESC incorpora la recomendación de administrar AAS (75-100 mg/día) asociada a clopidogrel (75 mg/día) a pacientes con contraindicación para los anti-vitaminas K por incapacidad de obtener una buena calidad de anticoagulación o para pacientes que simplemente los rechazan.

Esta recomendación es de clase IIa, nivel B, y también se asume en una actualización de las guías norteamericanas<sup>6</sup>, aunque con clase IIb. Aunque ya se había publicado el estudio RE-LY<sup>20</sup>, la guía de la ESC todavía no incorpora el uso de dabigatrán entre sus recomendaciones, puesto que en el momento de su publicación todavía no tenía la aprobación de la EMA. Sí cita que dabigatrán 150 mg cada 12 h se puede considerar como alternativa a los anti-vitaminas K en los pacientes con HAS-BLED < 2 y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 1, y que dabigatrán 110 mg cada 12 h puede ser una alternativa en pacientes con HAS-BLED > 3 o en pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1. La guía ACCF/AHA/HRS<sup>21</sup>, después de que la FDA aprobara el dabigatrán, sí ha incluido en una actualización la recomendación de usarlo como alternativa a los anti-vitaminas K y con un nivel de evidencia B. Esta recomendación evita totalmente cualquier carácter de preferencia, evita hablar de dosis en función de los riesgos y se limita a puntualizar sobre las contraindicaciones de ficha técnica. Las guías canadienses recomiendan el uso de dabigatrán en pacientes con un score CHADS<sub>2</sub> de 1 o más, y señalan que se debe preferirlo a los anti-vitaminas K para la mayoría de los pacientes<sup>14</sup>. Nuevos fármacos, como apixabán (estudio AVERROES, frente a AAS, y ARISTOTLE, frente a warfarina) y rivaroxabán (estudio ROCKET-AF, frente a warfarina) se han demostrado de mayores eficacia y seguridad que los anti-coagulantes clásicos<sup>22-24</sup> y las guías aún no los citan. Posiblemente estos fármacos van a sustituir a los anticoagulantes orales clásicos en el futuro, y merecerán una actualización especial cuando haya habido tiempo de analizar y comparar sus estudios en perspectiva.

### Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales

Otro apartado importante es el del manejo periquirúrgico de estos fármacos. Se da como recomendación de clase IIa nivel de evidencia C que su reinicio tras cirugía debe hacerse a las dosis habituales de mantenimiento la misma noche de la intervención o la mañana siguiente, siempre que haya integridad hemostática. En el texto explicativo únicamente aparece información sobre warfarina y femprocumon, dos anticoagulantes orales de vida media muy larga, y no se hace ninguna referencia a acenocumarol, el usado mayoritariamente en España. Mientras que un paciente al que se inicia la warfarina a las dosis habituales puede tardar 7-10 días en obtener INR > 2, tras el inicio de acenocumarol la obtención de INR eficaces puede acortarse a 3-5 días. Ante cirugías de elevado riesgo hemorrágico, en el postoperatorio (colocación de marcapasos, resección transuretral de próstata, etc.), podría ser aconsejable demorar el inicio del acenocumarol 24-48 h o más, aunque valorando también el riesgo embólico. Con respecto a los nuevos anti-coagulantes<sup>20-24</sup>, este es un aspecto aún no bien conocido y que habrá que aclarar (tiempo de suspensión y reinicio, monitorización de su actividad, reversión de su efecto en casos de cirugía urgente, etc).

### Indicaciones de tratamiento antitrombótico en pacientes con cardiopatía isquémica y fibrilación auricular

Este apartado es totalmente nuevo en la guía ESC, y se basa en recomendaciones de consenso (nivel de evidencia C) y de clase IIa o IIb, por lo que debe valorarse con precaución. Además, entre la redacción de las recomendaciones y la tabla de soporte explicativo (tabla 11 de la guía) hay algunas diferencias. En la redacción de las recomendaciones se cita, como recomendación de clase IIa y nivel de evidencia C, la necesidad de instaurar terapia triple (AAS 75-100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día + anticoagulación oral) durante 1 mes en los *stents* metálicos, 3-6 meses en los farmacológicos o 3-6 meses tras un síndrome coronario agudo con o sin intervencionismo

coronario, y controlando cuidadosamente el INR entre 2 y 2,5 (IIb, nivel C). Tras la fase de terapia triple, en las recomendaciones, también con clase IIa y nivel C, recomiendan pasar a anticoagulantes orales + clopidogrel 75 mg/día (o AAS + antiácidos), sin especificar si se debe mantener o no este doble tratamiento una vez transcurrido 1 año de la implantación del *stent*. En cambio, en la tabla explicativa (tabla 11, que no tiene categorías de recomendaciones) se dice que este doble tratamiento se debe mantener sólo hasta el año del procedimiento y, pasado el año, basta con el anticoagulante oral, suspendiendo el clopidogrel o el AAS, tanto en el caso del *stent* metálico como del farmacoactivo. En pacientes con HAS-BLED  $\geq 3$  y *stent* metálico electivo, se recomienda suspender la triple terapia al mes y seguir sólo con anticoagulantes orales. Los autores consideran que tras 1 año de colocación del *stent* la coronariopatía puede considerarse estable, y en ese contexto los anticoagulantes orales son suficientes. Sin embargo, hay estudios que demuestran que la endotelización retardada e incompleta, causa de las trombosis tardías, puede detectarse incluso tras 4 años de la implantación de un *stent* farmacoactivo<sup>25</sup>, aunque no hay evidencia concluyente procedente de estudios aleatorizados de que a partir de ese momento la anticoagulación más antiagregación sea superior a anticoagulación sola. Parece necesario disponer de más datos antes de establecer recomendaciones más firmes con relación a este apartado. Mientras no se disponga de nuevos datos, es necesario tomar estas recomendaciones con prudencia.

### ¿Control de ritmo o control de frecuencia?

El texto de la guía proporciona claras evidencias en cuanto a la ausencia de superioridad del control del ritmo frente al control de la frecuencia, al menos como manejo inicial de la FA. Se cita la falta de superioridad de una estrategia frente a la otra en cuanto a mortalidad o ictus (AFFIRM)<sup>26</sup>, muerte cardiovascular de pacientes con insuficiencia cardiaca (RACE)<sup>27</sup>, muerte cardiovascular de pacientes con fracción de eyección  $< 35\%$  (AF-CHF)<sup>28</sup> o calidad de vida (AFFIRM, RACE, PIAF<sup>29</sup> y STAF<sup>30</sup>). Con base en estas evidencias, se comenta textualmente que «los efectos deletéreos de los fármacos antiarrítmicos pueden haber contrarrestado los beneficios del ritmo sinusal» y que «la cardiopatía subyacente tiene mayor impacto en el pronóstico que la propia FA».

Esta rotundidad del texto contrasta con la tabla de recomendaciones, en la que el control de la frecuencia sólo tiene indicación IA en pacientes ancianos con síntomas menores (EHRA I), y se recomienda control del ritmo en todas las demás circunstancias con base en evidencias dudosamente contrastadas, IB, IIaB o IIaC. Un artículo muy reciente publicado después que la guía ESC, con 5.171 pacientes «de la vida real»<sup>31</sup>, confirma los resultados de los estudios previos, ya que encuentra que la incidencia de eventos cardiovasculares no depende de la estrategia de control de ritmo o frecuencia elegida, aunque la progresión a FA permanente fue más lenta en los pacientes sometidos a control de ritmo. Parece, pues, que la tabla de recomendaciones de la guía ESC hace más énfasis a favor del control del ritmo de lo que se deduce de la evidencia y de la letra del propio texto de la guía, lo que puede inducir a una mayor prescripción de fármacos antiarrítmicos y de indicaciones de ablación en FA persistente o permanente. Este hecho se ve reforzado por la gran extensión que dedica a ellos, tanto en texto como en profusión de tablas y figuras. Es cierto que estos datos quizá no puedan extrapolarse a pacientes jóvenes, no incluidos en los estudios comentados, y que los resultados del estudio ATHENA parecen confirmar las ventajas del mantenimiento del ritmo sinusal<sup>32</sup>, aunque ese no era el objetivo primario de este estudio.

Respecto a la frecuencia óptima en FA permanente o persistente, la guía europea recomienda que sea  $< 110$  lpm,

basándose en los resultados del estudio RACE II<sup>33</sup>, que demostró que los resultados eran similares con una estrategia de control de frecuencia más o menos estricto ( $< 110$  frente a  $< 80$  lpm), e igual recomendación hace la guía norteamericana<sup>6</sup>. Por su parte, la guía canadiense recomienda alcanzar  $< 100$  lpm, ya que en ese estudio sólo el 22% de los pacientes asignados a la estrategia de control menos estricto tenían una frecuencia  $> 100-110$  lpm<sup>33,34</sup>. El control de frecuencia debe estar en relación con los síntomas y la limitación funcional que la taquiarritmia cause, incluido el riesgo de generar taquimiocardiopatía o de descompensar una insuficiencia cardiaca crónica.

### Nuevos antiarrítmicos

La guía de la ESC introduce amplias recomendaciones sobre un nuevo antiarrítmico, la dronedarona. Las recomendaciones sobre este fármaco se basan en estudios realizados en FA no permanente, como ATHENA<sup>32</sup>, DIONYSOS<sup>35</sup> y el de Singh et al<sup>36</sup>. Un estudio previo realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca severa (ANDROMEDA)<sup>37</sup> hubo de interrumpirse precozmente por aumento de la mortalidad, por lo que este fármaco está contraindicado en este tipo de pacientes. La **tabla 1** esquematiza el conocimiento sobre dronedarona hasta la publicación de las guías. Pese a no haber sido ensayado en FA permanente (excepto en algunos pequeños estudios), las guías europeas consideran «razonable» su utilización en esta entidad, con una indicación de tipo IIaB, en ausencia de insuficiencia cardiaca. Diez meses después de estas recomendaciones, hemos asistido a la interrupción prematura del estudio PALLAS<sup>38</sup>, que pretendía incluir a 10.800 pacientes con FA permanente y algún factor de riesgo cardiovascular (entre ellos, la disfunción ventricular), para evaluar la morbimortalidad frente a placebo. Por protocolo se excluía a los pacientes en clase funcional de la NYHA IV o III inestable. El estudio se ha detenido cuando se había incluido ya a 3.149 pacientes, por un exceso de eventos cardiovasculares en el grupo de dronedarona.

Es cierto que, hasta que se analice detalladamente lo ocurrido en el PALLAS, la dronedarona puede indicarse para pacientes con FA no permanente y cardiopatía estructural sin insuficiencia cardiaca severa (clase IV, episodios recientes de descompensación), a diferencia de otros antiarrítmicos. Sin embargo, llama la atención el contraste en el tipo de recomendación (IA en las guías europeas<sup>2</sup>, frente a IIaB en las norteamericanas<sup>6</sup>). Además, en las figuras (mensaje visual más importante) siempre se cita como primer antiarrítmico, antes que flecainida, propafenona o sotalol, incluso en pacientes sin afección estructural o con afección mínima. En los pies de figura se señala que se sigue un orden alfabético, lo que ha levantado suspicacias al dar una impresión de preferencia para el último fármaco en comercializarse, sin que se haya demostrado superior a los anteriormente disponibles en cuanto a prevención de recurrencias. Además, el concepto de una cardiopatía estructural no es uniforme en las diferentes guías. Mientras que las europeas incluyen en este grupo a la hipertrofia ventricular secundaria a hipertensión, las guías canadienses admiten cualquier antiarrítmico cuando hay hipertrofia, en ausencia de otras cardiopatías y de anomalías significativas de repolarización en el electrocardiograma (que podría ser un marcador de proarritmia)<sup>33</sup>. Las guías europeas lo discuten en el texto, pero en las figuras recomiendan sólo dronedarona o amiodarona.

Como se desprende de la **tabla 1**, los estudios favorables a la utilización de dronedarona se han realizado en FA no permanente y han comparado con placebo. En el único estudio comparativo con otro fármaco<sup>35</sup>, la eficacia de dronedarona fue significativamente inferior para evitar la recurrencia de FA respecto a amiodarona (el 63,5 frente al 42%) y sólo mostró una discreta tendencia, no significativa, a una menor tasa de retirada del tratamiento por

**Tabla 1**

Resumen de los principales estudios clínicos con dronedarona, presentados por orden cronológico

Estudio	Población estudiada, n	Comparador	Objetivo principal	Resultados
Singh et al <sup>36</sup> , 2007	FA no permanente, 1.237	Placebo	Primera recurrencia de FA o flutter	Recurrencia de FA: placebo 75,2% frente a dronedarona 64,1%; p < 0,01 Tiempo medio de recurrencia: placebo 53 días frente a dronedarona 116 días
ANDROMEDA <sup>37</sup> , 2008	IC sintomática y disfunción ventricular izquierda, 627	Placebo	Mortalidad total u hospitalización por IC	Interrumpido prematuramente por aumento de la mortalidad con dronedarona (el 8,1 frente al 3,8%; p = 0,03)
ATHENA <sup>32</sup> , 2009	FA no permanente, 4.628	Placebo	Primera hospitalización por evento cardiovascular o muerte	Objetivo principal: placebo 39,4% frente a dronedarona 31,9%; p < 0,001
DIONYSOS <sup>35</sup> , 2010	FA persistente > 72 h, 504	Amiodarona	Recurrencia de FA o interrupción del tratamiento por intolerancia al fármaco	Objetivo principal: dronedarona 75,1% frente a amiodarona 58,8%; p < 0,0001

FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca.

**Tabla 2**

Coste de los diferentes tratamientos según el precio de venta al público en España

Antiarrítmico	Precio 1 paciente/mes (euros)	Precio 100 pacientes/año (euros)
Dronedarona 400 mg/12 h	104,90	125.880
Flecainida 100 mg/12 h	26,60	31.920
Propafenona 150 mg/8 h	13,80	16.524
Sotalol 80 mg/12 h	6,24	7.488
Amiodarona 200 mg/24 h	5,81	6.972

efectos adversos (10,4 frente a 13,3%). Las guías dejan claro que el fármaco más eficaz y seguro para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes en quienes sea imprescindible (cardiopatía estructural severa y/o insuficiencia cardíaca avanzada o inestable) es la amiodarona. Algunos artículos recientes<sup>39,40</sup>, basados en la experiencia cotidiana, vienen a concluir que, si bien los efectos secundarios extracardíacos de la amiodarona son superiores que los de los demás antiarrítmicos, con las dosis utilizadas en FA y con un seguimiento prospectivo estricto de estos pacientes, se pueden minimizar y resolver con la simple retirada del fármaco en la mayoría de los pacientes.

Además de la interrupción prematura del estudio PALLAS<sup>38</sup>, en los meses siguientes a la publicación de estas guías, se han comunicado algunos casos aislados de insuficiencia hepática aguda severa posiblemente relacionados con la administración de dronedarona, y se ha recomendado un control estricto de las pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1 semana y cada mes durante los 6 meses siguientes a su prescripción. Sin embargo, estos efectos también están descritos con otros fármacos disponibles, en concreto con amiodarona, como se refleja en su ficha técnica.

En conclusión, tras estos datos parecía obligada una reflexión cautelosa sobre el papel de la dronedarona. De hecho, en fecha muy reciente, la EMA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios han realizado un nuevo informe<sup>41</sup> en el que se concluye que dronedarona sigue teniendo un balance beneficio-riesgo favorable en una pequeña población de pacientes, pero se debe limitar su uso sólo a ese subgrupo (FA paroxística o persistente tras cardioversión efectiva) y sólo tras considerar otras alternativas terapéuticas. Está contraindicada en inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda o antecedentes de estas, FA permanente y toxicidad renal o pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona. Además, incrementa las indicaciones de controles en el seguimiento incluyendo la función cardiovascular, hepática,

renal y pulmonar. A todo esto habría que añadir, sólo a título informativo y para invitar a la reflexión, que el coste en España de la dronedarona es superior al de los otros antiarrítmicos (18 veces más cara que la amiodarona), aunque harían falta estudios de coste-eficacia bien diseñados que incluyeran otros gastos distintos de los de los fármacos (ingresos, ablación, etc.) para establecer diferencias precisas sobre estos aspectos. La tabla 2 ilustra el actual coste del tratamiento con los diferentes antiarrítmicos.

Tras la publicación de las guías, se han conocido los resultados del estudio AVRO con vernakalant, un nuevo fármaco muy eficaz y con mayor rapidez de acción que los anteriormente disponibles para la reversión a ritmo sinusal de la FA<sup>42</sup>. Vernakalant fue más eficaz e igual de seguro que amiodarona en este estudio.

## Indicaciones de ablación

Nos parece muy acertada la prudencia con que la guía europea reconoce que en el paciente individual el potencial beneficio de la ablación «tiene que ser suficiente para justificar un procedimiento complejo que puede tener complicaciones graves». Para ello recomienda considerar una serie de hechos como la fase de la enfermedad, el tamaño de la aurícula izquierda, la presencia y la gravedad de la enfermedad subyacente, las alternativas terapéuticas y las preferencias del paciente. También parece muy acertado el énfasis que hacen todas las guías en cuanto a la necesidad de que estos procedimientos los realicen profesionales y centros de reconocida experiencia (> 50 casos/año según la guía norteamericana). En estas condiciones, todas las guías recomiendan la ablación para pacientes sintomáticos con FA paroxística en los que haya fallado al menos un fármaco antiarrítmico. La guía norteamericana establece una indicación IA, basada en el alto nivel de evidencia, mientras que la europea y la canadiense asignan una indicación IIa. Para la ablación en FA persistente, las tres guías dan una recomendación IIa, con evidencia B. En este tema queda un amplio trayecto por recorrer, como en la elección de la mejor técnica. A modo de ejemplo, tras la publicación de la guía se han conocido los resultados de un estudio que registra una tasa de embolias cerebrales silentes tras el procedimiento muy variable en función de la técnica utilizada, que puede alcanzar hasta casi el 7% de los casos<sup>43</sup>, aunque la repercusión de estas lesiones no sea aún bien conocida.

## CONCLUSIONES Y RESUMEN

La avalancha de nuevas evidencias sobre distintos aspectos del manejo de la FA en los últimos años, con sus importantes y muy

trascendentes implicaciones para la práctica clínica, hacía necesaria la aparición de nuevas guías sobre esta afección. A diferencia de las guías previas, elaboradas conjuntamente por la ESC y las sociedades cardiológicas norteamericanas, en esta ocasión se han publicado tres guías distintas en un corto lapso, lo que pensamos que produce más confusión que beneficio. En las guías se advierte un exceso de recomendaciones con nivel de evidencia C (es decir, sin evidencias incontestables, sólo por consenso u opiniones de expertos) y pocas de nivel A. Las guías deben centrarse en lo que está realmente demostrado y evitar un exceso de opiniones de expertos, así como en establecer cuáles son los puntos sobre los que no hay todavía evidencia cierta y estimular la realización de estudios encaminados a resolver las dudas existentes.

Aunque, en general, las recomendaciones de las guías sobre los aspectos novedosos son ponderadas, se advierten inconsistencias en varios aspectos, algunas relacionadas con artículos publicados en los meses posteriores a la presentación de las guías. En cambio, otras recomendaciones se han visto reforzadas por las nuevas evidencias. Esto nos lleva a reflexionar sobre la necesidad de elaborar actualizaciones rápidas cuando surjan nuevas evidencias de especial trascendencia clínica (como podrían ser, en este caso, los resultados favorables de los nuevos anticoagulantes orales o del vernakalant o los resultados negativos del estudio PALLAS sobre dronedarona), y no esperar varios años para realizar una nueva guía completa.

## CONFLICTO DE INTERESES

M. Anguita: consultoría y ponencias (Sanofi-Aventis, Pfizer, Bristol-Myers-Squibb, Boehringer-Ingelheim). F. Worner: consultoría y ponencias (Boehringer-Ingelheim). F. Marín: consultoría (Bayer, Boehringer-Ingelheim). M. Heras: consultoría (Astra Zeneca, Menarini) y ponencias (Astra Zeneca, Menarini, Lilly). G. Barón: consultoría (Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer, Boehringer-Ingelheim) y ponencias (Bayer). M. de la Figuera: consultoría y ponencias (Sanofi-Aventis). J.L. Merino: consultoría (Astra Zeneca, Daichi-Sankio, Merck, Sanofi-Aventis) y ponencias (St. Jude). L. Mont: consultoría (Sanofi-Aventis, Merck, Medtronic, Boston, St. Jude). N. Murga: ponencias (Boehringer-Ingelheim). R. Ruiz: ponencias (Medtronic, Boston, St. Jude, Biotronik, Sorin).

## BIBLIOGRAFÍA

- Anguita M, Fernández-Ortiz A, Worner F, Alonso A, Cequier A, Comín J, et al. La Sociedad Española de Cardiología y las guías de práctica clínica de la SEC: hacia una nueva orientación. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:795-6.
- 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). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
- Camm J, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1483.e1-83.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2006;27:1979-2030.
- Gillis AM, Skanes AC; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Comité. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Implementing GRADE and Achieving Consensus. *Can J Cardiol*. 2011;27:27-30.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes 3rd NA, et al.; ACCF/AHA Task Force Members 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.

- Banerjee A, Marín F, Lip GY. The improved but unfinished business of stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:639-41.
- Lip GY, Nieuwlaat 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.
- Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GYH. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39-48.
- Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the ATRIA Study. *Circulation*. 2005;112:1687-91.
- Ho LY, Siu CW, Yue WS, Lau CP, Lip GY, Tse HF. Safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in Chinese patients with concomitant atrial fibrillation and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25:304-10.
- Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindharsen 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.
- Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a "real-world" elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:25-30.
- Cairns JA, Connolly S, McMurray S, Stephenson M; CCS Atrial Fibrillation Committee. 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.
- Rasmussen LH, Larsen TB, Due KM, Tjønneland A, Overvad K, Lip GY. Impact of vascular disease in predicting stroke and death in patients with atrial fibrillation: the Danish Diet. Cancer and Health cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1301-7.
- Andersen LV, Mortensen LS, Lip GY, Lindholt JS, Faergeman O, Henneberg EW, et al. Atrial fibrillation and upper limb thromboembolism: a national cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1738-43.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
- Olesen JB, Lindharsen 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.
- Ruiz-Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, López-Ibáñez C, Suárez de Lezo J. Efectividad de la anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular según el score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en pacientes con riesgo embólico bajo-intermedio. *Rev Esp Cardiol*. 2011. doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.021.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes 3rd NA, 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.
- 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.
- Ahrens I, Lip GYH, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2011;105:574-8.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193-202.
- AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-40.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-94.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-6.
- Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey JY, et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:493-501.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eckels M, Gaudin C, Page RL, Porp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.

33. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-73.
34. Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattels S, Dorian P; CCS Atrial Fibrillation Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Rate and Rhythm Management. *Can J Cardiol*. 2011;27:47-59.
35. Le Heuzey J, 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 versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597-605.
36. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
37. Kober L, Torp-Pedersen Ch, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-87.
38. Dronedarone (Multaq) Study for Permanent AF Stopped Early. Disponible en: <http://cardiobrief.org/2011/07/07/dronedarone-multaq-study-for-permanent-af-stopped-early/>
39. Benito L, Hoyo J, Monroig A, Fornés B, Fluxà G, Martí D, et al. Estudio sobre los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos en pacientes con fibrilación auricular atendidos en un Centro de Atención Primaria. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:241-6.
40. Van Revén L, Schaliq MJ. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart*. 2010;96:1593-600.
41. Dronedarona (Multaq®): conclusiones de la reevaluación de su relación beneficio-riesgo [nota informativa 16/2011]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_16-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_16-2011.htm)
42. 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.
43. Herrera C, Deneke T, Hocini M, Lehrman H, Shin D, Miyazaki S, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:681-8.