



# Fibrosis auricular izquierda y riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular

Jordan B. King, PHARMD, MS,<sup>a,b</sup> Peyman N. Azadani, MD,<sup>b,c</sup> Promporn Suksaranjit, MD, MS,<sup>b</sup> Adam P. Bress, PHARMD, MS,<sup>d</sup> Daniel M. Witt, PHARMD,<sup>e</sup> Frederick T. Han, MD,<sup>b</sup> Mihail G. Chelu, MD, PhD,<sup>b</sup> Michelle A. Silver, MSPH,<sup>b</sup> Joseph Biskupiak, PhD, MBA,<sup>e</sup> Brent D. Wilson, MD, PhD,<sup>b</sup> Alan K. Morris, MS,<sup>b</sup> Eugene G. Kholmovski, PhD,<sup>b,f</sup> Nassir Marrouche, MD<sup>b</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La gravedad de la fibrosis auricular izquierda (AI) es un predictor potente del éxito de la ablación de la fibrilación auricular (FA) y se ha asociado a los antecedentes de ictus, hipertensión e insuficiencia cardiaca (IC). Sin embargo, no está claro si una fibrosis AI más grave aumenta de manera independiente el riesgo de eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE) en los pacientes con FA.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue evaluar la aparición y la frecuencia de MACCE en distintos estratos de gravedad de la fibrosis AI en pacientes con FA.

**MÉTODOS** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 1228 pacientes con FA en los que se realizó una cardi resonancia magnética con realce tardío de gadolinio (RTG) para cuantificar la gravedad de la fibrosis AI, entre enero de 2007 y junio de 2015. Se estratificó a los pacientes según el estadio de Utah de los criterios de RTG de la AI, y se observó la aparición de MACCE, que incluyeron la combinación de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), infarto de miocardio, descompensación aguda de la IC y muerte de causa cardiovascular. Se utilizó una estratificación según la puntuación de riesgo de enfermedad (PRE) con objeto de introducir un control respecto a las diferencias de las características basales y el riesgo entre los grupos.

**RESULTADOS** Durante el seguimiento, se produjeron 62 ictus o AIT, 42 infartos de miocardio, 156 eventos de IC y 38 muertes de causa cardiovascular. En el análisis estratificado según la PRE, la *hazard ratio* de la comparación de los pacientes en estadio IV frente a los pacientes en estadio I de RTG de la AI fue de 1,67 (intervalo de confianza del 95%: 1,01 a 2,76) para la variable de valoración de MACCE combinada. El único componente individual de los parámetros de valoración de MACCE que mantuvo una asociación significativa con el RTG avanzado tras la estratificación según la PRE fue el ictus o AIT (*hazard ratio*: 3,94; intervalo de confianza del 95%: 1,72 a 8,98).

**CONCLUSIONES** Este análisis retrospectivo puso de manifiesto que un RTG de la AI más intenso se asocia a un aumento del riesgo de MACCE, que se debe principalmente al aumento del riesgo de ictus o AIT. (J Am Coll Cardiol 2017;70:1311-21) © 2017 American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by JACC Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster.



<sup>a</sup>Pharmacy Department, Kaiser Permanente Colorado, Aurora, Colorado; <sup>b</sup>CARMA Center, Division of Cardiovascular Medicine, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah; <sup>c</sup>Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California; <sup>d</sup>Department of Population Health Sciences, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah; <sup>e</sup>Department of Pharmacotherapy, College of Pharmacy, University of Utah, Salt Lake City, Utah; and <sup>f</sup>UCAIR, Department of Radiology and Imaging Sciences, University of Utah, Salt Lake City, Utah. El Dr. Bress ha contado con el apoyo de la subvención 1K01HL133468-01 del *National Heart, Lung, and Blood Institute*; y ha recibido apoyo para investigación de Novartis no relacionado con el presente proyecto. El Dr. Han recibido financiación para investigación de St Jude Medical y Boston Scientific. El Dr. Chelu ha recibido financiación para investigación de Wavelet Health, Biotronik, Medtronic y Boston Scientific. El Sr. Morris tiene intereses en la propiedad de Marrek Inc. El Dr. Kholmovski ha sido consultor y tiene intereses en la propiedad de Marrek, Inc. El Dr. Marrouche tiene intereses en la propiedad de Marrek, Inc. y Cardiac Designs; ha realizado investigación bajo contrato para Biosense Webster, Medtronic, St. Jude, Biotronik y Boston Scientific; y ha recibido pagos por consultoría de Biotronik y Preventice. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 26 de abril de 2017; original revisado recibido el 6 de julio de 2017, aceptado el 17 de julio de 2017.

La fibrosis auricular izquierda (AI), un factor que contribuye a la aparición y progresión de la fibrilación auricular (FA), está siendo reconocida de manera creciente como un marcador importante del riesgo de resultados adversos en los pacientes con FA (1–3). Concretamente, la gravedad de la fibrosis AI se asocia a los antecedentes previos de ictus, insuficiencia cardiaca (IC) congestiva, hipertensión y diabetes mellitus (4). Sin embargo, no se ha demostrado todavía una relación temporal directa entre la gravedad de la fibrosis AI y la incidencia de eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE).

El objetivo principal de este estudio fue investigar la asociación de la fibrosis AI, un marcador de la gravedad de la miopatía auricular que subyace en la FA, con el posterior riesgo de MACCE. Nuestra hipótesis fue que, en los pacientes con FA, la fibrosis más grave en la AI podía asociarse a un mayor riesgo de sufrir MACCE.

## MÉTODOS

**DISEÑO DEL ESTUDIO Y ORIGEN DE LOS DATOS.** Realizamos un estudio de una cohorte histórica de pacientes con FA, con objeto de evaluar la relación temporal entre la gravedad de la fibrosis AI, definida como la cantidad de realce tardío de gadolinio (RTG) observada en la cardiorensonancia magnética (CRM), y la incidencia de MACCE. La exposición de interés principal, es decir la intensidad del RTG en la AI, se clasificó según los criterios de estadios de Utah que se han descrito con anterioridad (5). La fecha de realización de la CRM con RTG se tomó como fecha índice del estudio. El criterio de valoración principal del estudio fue la incidencia de la combinación de MACCE, definidos como: 1) ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT); 2) infarto de miocardio (IM); 3) descompensación aguda de IC; o 4) muerte cardiovascular. Se examinaron también por separado cada uno de los componentes de la combinación de MACCE. Por último, evaluamos la incidencia de mortalidad por cualquier causa. Se realizó una observación de los pacientes durante un periodo de hasta 5 años a partir del momento de la CRM con RTG y hasta la aparición de uno de los parámetros de valoración de interés, la muerte, el último contacto con el paciente dentro del sistema de salud, o el día 30 de setiembre de 2015, lo que sucediera antes. Optamos por censurar para el análisis a los pacientes que no sufrieron ningún evento de interés durante el seguimiento en la fecha de su último contacto dentro del sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah, con objeto de asegurar que cada paciente continuara teniendo interacciones clínicas dentro del sistema de asistencia sanitaria a lo largo de la totalidad del periodo de riesgo. Con ello se reducía al mínimo el riesgo de clasificación errónea como falso negativo de los resultados de-

bido a que los pacientes se trasladaran a otro estado.

Utilizamos un vínculo cruzado de datos de salud de 3 orígenes para crear la cohorte de estudio final para el análisis. En primer lugar, se identificaron los pacientes con FA y con una cuantificación de la intensidad del RTG de la AI mediante una CRM a partir de la base de datos de investigación AFib de la Universidad de Utah. Esta base de datos de investigación es un registro clínico de pacientes con FA en los que se dispone de una cuantificación de la intensidad del RTG de la AI (tal como se describe detalladamente más abajo). A continuación, utilizamos identificadores únicos de los registros médicos para crear enlaces cruzados de los pacientes identificados con la historia clínica electrónica completa y con los datos administrativos incluidos en el sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah. Por último, utilizamos los vínculos de datos existentes con la base de datos de población de Utah para determinar el estado vital, incluida la incidencia y la causa de la muerte.

Se ha utilizado la base de datos de investigación AFib que se ha descrito en otras publicaciones (4,6–10). De forma resumida, la base de datos de investigación AFib es una cohorte de pacientes remitidos al centro *Comprehensive Arrhythmia Research and Management* (CARMA) de la Universidad de Utah para el tratamiento clínico de la FA. Esta base de datos es de tipo observacional; en consecuencia, las interacciones con el centro CARMA se producen en función de la necesidad médica. Aunque no se garantizan periodos fijos de interacciones de seguimiento, se siguen varias normas generales, como se indica a continuación. La evaluación inicial de los pacientes remitidos para el tratamiento de la FA incluye un electrocardiograma y una vigilancia de eventos ambulatoria de 7 a 30 días. Los pacientes regresan a la clínica ambulatoria de 4 a 6 semanas después de la visita inicial para una revisión de las opciones de ablación y/o medicación. Los pacientes en los que se inician medicaciones antiarrítmicas acuden a una visita de seguimiento en un plazo de 1 a 3 meses para asegurar la tolerabilidad y el control aceptable de los síntomas. Los pacientes estables con FA que tienen episodios poco frecuentes o que están controlados con medicaciones y sin ablación son evaluados sistemáticamente una vez al año después de la estabilización inicial con medicación. Los pacientes a los que se practica una ablación regresan a la clínica a las 4 a 6 semanas, a los 6 meses y al 1 año de la ablación, y luego una vez al año a partir de entonces. Los pacientes que presentan algún síntoma son visitados en el plazo de una semana para realizar un electrocardiograma y un informe de vigilancia de eventos ambulatoria de 7 a 30 días.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>FA</b> , fibrilación auricular
<b>IC</b> , intervalo de confianza
<b>CRM</b> , cardiorensonancia magnética
<b>PRE</b> , puntuación de riesgo de enfermedad
<b>IC</b> , insuficiencia cardiaca
<b>HR</b> , hazard ratio
<b>CIE</b> , Clasificación Internacional de Enfermedades
<b>AI</b> , aurícula izquierda
<b>RTG</b> , realce tardío de gadolinio
<b>MACCE</b> , eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares
<b>IM</b> , infarto de miocardio
<b>PP</b> , puntuación de propensión
<b>AIT</b> , accidente isquémico transitorio

Los pacientes de la base de datos son identificados como parte de la asistencia clínica ordinaria y a través de la inclusión prospectiva en un ensayo clínico. En la mayoría de los pacientes (89%) se realiza una CRM con RTG. El mantenimiento de la base de datos es realizado de manera regular y sistemática por 3 ayudantes de investigación adecuadamente formados. La recogida de datos y el mantenimiento se realizan predominantemente a través de una revisión retrospectiva de los registros clínicos. Además de los resultados de la CRM, la base de datos contiene también una información detallada respecto al tipo, tiempo de evolución y tratamiento de la FA, resultados ecocardiográficos y características y resultados de la ablación con catéter. Se recogen los datos de los pacientes en cada visita o intervención realizada en la clínica cardiovascular o en el servicio de diagnóstico por la imagen cardíaco o el laboratorio de electrofisiología.

**PACIENTES DEL ESTUDIO.** Todos los pacientes de edad igual o superior a 18 años en el momento de la CRM con RTG, con un diagnóstico previo de FA entre enero de 2007 y junio de 2015 fueron considerados potencialmente aptos para la inclusión. Se obtuvo una historia clínica basal que incluía las comorbilidades y el uso reciente de asistencia de salud, a partir de los registros administrativos y basada en la Clasificación Internacional de Enfermedades-Novena Revisión-Modificación Clínica (CIE-9-MC) y los códigos de *Current Procedural Terminology* identificados en el año inmediatamente precedente a la fecha índice (tabla 1 [online](#)). Se excluyeron del estudio a los pacientes con una intensidad del RTG no cuantificable (imagen de CRM con RTG de mala calidad o CRM con RTG no realizada), una ablación por catéter previa o una disponibilidad de seguimiento < 7 días. Dado que era improbable que las hospitalizaciones que se hubieran producido fuera de Utah estuvieran identificadas en los registros médicos del sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah, se excluyeron también los pacientes cuya residencia principal estaba fuera de Utah. Tras identificar el grupo de estudio final, estratificamos la cohorte según el estadio de Utah del RTG de la AI para la comparación (5). El consejo de revisión interno de la Universidad de Utah declaró la exención de autorización de este estudio.

**CUANTIFICACIÓN DEL RTG DE LA AI.** Todas las exploraciones se realizaron con escáneres Avanto de 1,5 T o Verio de 3 T (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania). Se obtuvieron imágenes de CRM con RTG de alta resolución para la evaluación de la intensidad del RTG de la AI con el empleo de secuencias con sincronización de electrocardiografía tridimensionales, con navegación respiratoria, de recuperación de inversión, de recuerdo de gradiente y de pulso de eco, 15 minutos después de la inyección 0,1 mmol/kg de contraste de gadolinio (Mutihance, Bracco Diagnostics Inc., Princeton, New

Jersey). Los parámetros de exploración para la evaluación de la CRM con RTG de la AI a 3 T fueron los siguientes: volumen de imagen axial con campo de visión = 400 × 400 × 110 mm, ángulo de flip = 14°, y tiempo de eco/tiempo de repetición = 3,1/1,4 ms. Los parámetros de exploración para la evaluación de la CRM con RTG de la AI a 1,5 T fueron los siguientes: volumen de imagen axial con campo de visión = 360 × 360 × 100 mm, ángulo de flip = 20°, y tiempo de eco/tiempo de repetición = 5,2/2,4 ms. El tamaño de vóxel fue de 1,25 × 1,25 × 2,5 mm tanto con el escáner de 1,5 T como con el de 3 T.

El pos-procesado de las imágenes de CRM con RTG para evaluar la intensidad del RTG de la AI se realizó con el programa informático Corview (Marrek Inc., Salt Lake City, Utah). La cuantificación de la intensidad del RTG de la AI se obtuvo con el empleo de protocolos de segmentación y cuantificación de la AI, según lo descrito con anterioridad (5,11). De forma resumida, se segmentaron manualmente los volúmenes de la pared de la AI con el empleo de la substracción de la segmentación epicárdica y endocárdica, y se corrigieron manualmente para excluir la válvula mitral y las venas pulmonares. La segmentación final de la AI incluyó la extensión tridimensional tanto de la pared de la AI como de los antros de las venas pulmonares. La intensidad del RTG de la AI se cuantificó con el empleo de un algoritmo basado en un umbral (5,11). Se calculó el número de vóxels de la segmentación de la pared de la AI con valores superiores al umbral dividido por el número total de vóxels de la segmentación de la pared de la AI, para obtener el porcentaje de RTG de la AI. Se clasificó la intensidad del RTG de la AI basándose en los estadios de Utah (I a IV) descritos con anterioridad (5) ([figura 1](#)).

#### **PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN.**

La variable de valoración principal fue la aparición de MACCE >7 días después de la fecha índice. Para identificar la aparición de MACCE, realizamos un cruce de las referencias de los pacientes de la cohorte final con los registros de alta de hospitalización de la Universidad de Utah, utilizando un identificador único de la historia clínica. Se incluyeron en el análisis los eventos tanto mortales como no mortales. El ictus o el AIT se definieron mediante los diagnósticos de alta de la CIE-9-MC de los códigos 433.xx, 434.xx o 436.xx (ictus isquémico) y 435.xx (AIT). El ictus hemorrágico no se incluyó en nuestra definición. El IM se definió mediante el diagnóstico de la CIE-9-MC del código 410.xx, excluyendo el 410.x2, que corresponde a un episodio posterior de asistencia. La descompensación aguda de la IC se definió mediante el diagnóstico de la CIE-9-MC del código 428.xx, excluyendo el 428.x2, que corresponde a la IC crónica. Se incluyeron los casos de IC de nuevo inicio y los de exacerbación de una IC ya existente. Se determinó la aparición y la causa de la muerte mediante los certificados de defunción

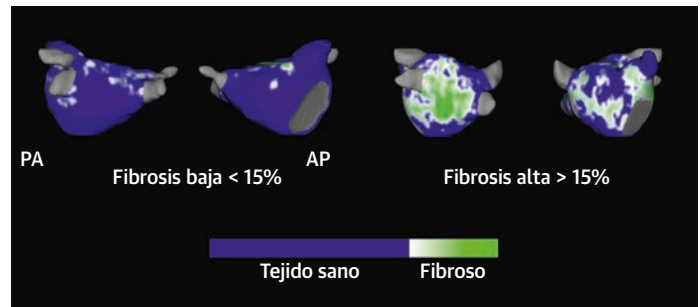
obtenidos de la base de datos de población de Utah. Se utilizó el código de la CIE-10 en cualquier posición del certificado de defunción que empezara por "I" para definir la causa de la muerte cardiovascular.

**AJUSTE RESPECTO A LOS FACTORES DE CONFUSIÓN.** El ajuste para los factores de confusión con el empleo de estrategias de regresión multivariadas requería como mínimo de 8 a 10 MACCE por cada variable introducida en el modelo, para evitar estimaciones sesgadas del efecto (12). Con objeto de permitir un número de factores de confusión superior al que sería posible con un modelo multivariada, utilizamos los métodos de puntuación de riesgo de enfermedad (PRE) y de puntuación de propensión (PP) (13). Los métodos de PRE y PP son enfoques complementarios de ajuste del modelo que tienen como objetivo equilibrar las diferencias entre los grupos en cuanto al riesgo del resultado (PRE) o la probabilidad de la exposición (PP) mediante la creación de variables de resumen que están condicionadas a las características medidas en los pacientes.

Optamos por un enfoque no limitado para la selección de las variables para el modelo, según lo descrito por Glynn *et al.* (14). Las comorbilidades incluidas en el modelo fueron los componentes de las puntuaciones CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED, así como otras características que se consideran clínicamente relevantes. Todas las variables se identificaron en el periodo pre-índice y los modelos finales incluyeron los siguientes factores: edad (como variable continua), sexo, antecedentes de tabaquismo, ictus isquémico o AIT previos, IC, diabetes mellitus, hipertensión, IM previo, enfermedad coronaria, tipo de FA (paroxística frente a persistente), FA valvular, enfermedad renal crónica, disfunción hepática, tromboembolismo venoso previo, hemorragia mayor previa, año de realización de la CRM con RTG y uso de un anticoagulante oral, inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina o antagonista de receptores de angiotensina II, betabloqueante, fármaco antiarrítmico de clase I o III, fármaco antiinflamatorio no esteroideo, ácido acetilsalicílico o estatinas.

**Estratificación según la PRE.** Se calculó una PRE de resumen de cada parámetro de interés. Se estimó cada puntuación en el grupo de estudio completo con un análisis de regresión logística de los efectos de las variables antes enumeradas sobre el resultado de interés. Esto predecía la probabilidad de presentar el resultado de interés durante el seguimiento del estudio. A continuación se multiplicaron los coeficientes de regresión de este modelo por las características individuales de los pacientes, excepto el estadio de Utah, que se fijó en un estadio I (intensidad más baja del RTG de la AI) para todos los participantes. La PRE es la suma de estos productos. Las puntuaciones de PRE se clasificaron en quintiles, de manera que el 1 corresponde al riesgo más bajo de la cohorte.

**FIGURA 1** Fibrosis tisular en la AI según lo indicado por las exploraciones de CRM con RTG tridimensionales



Se presentan los ejemplos de 2 pacientes. Se muestra la pared normal de la AI en azul, los cambios fibrosos en verde y blanco, y las venas pulmonares y la válvula mitral en gris. AP = proyección anteroposterior; CRM = cardi resonancia magnética; AI = aurícula izquierda; RTG = realce tardío de gadolinio; PA = proyección posteroanterior.

te. Cada análisis se ajustó mediante la estratificación según los quintiles de la PRE.

**PP con ponderaciones emparejadas.** Calculamos también una serie de 3 PP (estadio de Utah II frente a estadio de Utah I; estadio de Utah III frente a estadio de Utah I; estadio de Utah IV frente a estadio de Utah I) basadas en 3 modelos de regresión logística distintos con el estadio de Utah como variable dependiente e incluyendo las covariables antes descritas como predictores. Las PP se aplicaron en nuestro análisis con el método de ponderaciones emparejadas (15). Este método, que proporciona un análogo ponderado de los emparejamientos de PP, asegura que todos los factores de confusión medidos incluidos en el modelo de ponderación estén equilibrados en los grupos de tratamiento tras la ponderación, y reduce al mínimo el riesgo de sesgo de selección.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Estadística de resumen y características demográficas.** Se calculó la estadística descriptiva de las características de los pacientes en la situación basal de forma global y tras la estratificación según el estadio de Utah. Se calcularon las tendencias en los diversos estadios de Utah mediante la modelización de los estadios de Utah del RTG de la AI como variable ordinal. Se utilizó una regresión lineal para las variables continuas y una regresión logística o logística multinomial para las variables discretas. Se presentaron también las características de los pacientes estratificadas según la aparición de MACCE en el periodo de observación. Se utilizaron pruebas de t de Student para muestras independientes o pruebas de asociación de  $\chi^2$  para comparar medias o proporciones, respectivamente. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Realizamos todos los análisis con el empleo del programa Stata/SE, versión 14.1 (StataCorp, College Station, Texas).

**Incidencia de MACCE.** Se determinaron las tasas de incidencia de todos los parámetros de valoración en forma de eventos por 1000 años, con los intervalos de confianza (IC) del 95% asociados. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular la incidencia acumulativa de cada parámetro de valoración según el estadio de Utah. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de *hazard ratios* (HR) estratificados con la PRE o ponderados con la PP para cada criterio de valoración asociado al estadio de Utah, tomando el estadio I como grupo de referencia. Se examinaron los gráficos de residuos de Schoenfeld y de  $\log(-\log[\text{supervivencia}])$  para verificar que no se violaba la asunción de riesgos proporcionales. Además, se utilizaron *splines* cúbicos restringidos con 4 nudos para evaluar la forma de la relación del riesgo de los parámetros de valoración de interés con la intensidad del RTG de la AI como variable continua.

**Sensibilidad.** Realizamos 2 análisis de sensibilidad para evaluar la estabilidad de los resultados del estudio frente a posibles causas de sesgo. En primer lugar, dado que se sabe que la intensidad del RTG de la AI predice de manera potente el éxito de las intervenciones de ablación con catéter que modifican el riesgo de MACCE (5), repetimos todos los análisis en los que se censuró para el análisis a los pacientes en los que se realizó una ablación con catéter en el momento de la intervención. En segundo lugar, repetimos todos los análisis con la exclusión de los pacientes con antecedentes del evento de valoración de interés, con objeto de evaluar la influencia del RTG de la AI en los resultados en una cohorte de incidencia.

## RESULTADOS

En total, se incluyeron 1228 pacientes en el análisis principal. Las características de los pacientes del estudio según el estadio de intensidad del RTG de la AI se presentan en la **tabla 1**. La mayor parte de los pacientes presentaron una intensidad del RTG de la AI baja (estadio I: 34,5%; estadio II: 41,4%; estadio III: 19,1%; estadio IV: 4,9%). La mayor edad y el sexo femenino se asociaron a la presencia de un estadio de Utah IV, mientras que los pacientes con FA paroxística tenían una mayor probabilidad de encontrarse en el estadio de Utah I. Además, los valores más altos de la media y la mediana de las puntuaciones CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se asociaron a un estadio de Utah superior. En la **tabla 2 online** se presentan las características basales de los pacientes estratificados según la aparición de MACCE durante el seguimiento. Los pacientes de mayor edad, los que tenían una FA persistente o permanente y los que tenían puntuaciones de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de  $\geq 3$  tenían una mayor probabilidad de presentar un evento de la variable de valoración principal. Todas las características de los pacientes medidas estaban bien igualadas tras el ajuste (**figura 1 online**).

Durante el seguimiento de 5 años, un total de 202 (16,4%) pacientes presentaron algún MACCE (62 sufrieron un ictus o un AIT, 42 un IM, 154 un episodio de descompensación aguda de la IC, y 38 fallecieron por causas cardiovasculares). La mediana de seguimiento fue de 2,8 años (máximo 5 años). Las tasas de incidencia sin ajustar de MACCE y de cada uno de sus componentes fueron progresivamente mayores a medida que aumentaba el RTG de la AI (**tabla 2**). Estas relaciones fueron estadísticamente significativas para los parámetros de valoración de MACCE, ictus o AIT e IC. Hubo una tendencia a la significación tanto para el IM ( $p = 0,056$ ) como para la mortalidad cardiovascular ( $p = 0,079$ ). En comparación con los pacientes con un RTG de la AI de un estadio de Utah I, los pacientes con una intensidad de estadio IV presentaron un aumento del 67% en el riesgo de MACCE (HR: 1,67; IC del 95%: 1,01 a 2,76) y un aumento de casi 4 veces del riesgo de ictus o AIT (HR: 3,94; IC del 95%: 1,72 a 8,98) en el análisis estratificado de PRE. Sin embargo, tan solo la tendencia lineal en los diversos estadios de Utah para el ictus o el AIT continuó siendo estadísticamente significativa tras el ajuste según la estratificación de PRE. Los valores de HR para el riesgo de IM, IC y muerte cardiovascular en el análisis ajustado según la PRE no alcanzaron significación estadística al evaluar las tendencias lineales en los diversos estadios de Utah o al comparar la intensidad del estadio IV con la del estadio I. Los resultados fueron cualitativamente similares, con independencia de que se utilizara un enfoque de modelización con ajuste de los factores de confusión mediante PP o PRE, para todos los parámetros de valoración excepto el ictus o AIT. La HR asociada al riesgo de ictus o AIT en los pacientes con una intensidad de estadio IV frente a la de estadio I fue 3 veces mayor al utilizar una estrategia de PP (HR: 9,54; IC del 95%: 3,21 a 28,37) a diferencia de la estrategia de PRE. Con ambos enfoques del análisis, el riesgo fue significativamente más alto en los pacientes en estadio IV. Los gráficos de incidencia acumulada de MACCE y de cada uno de sus componentes (**figura 2**) mostraron también un aumento de las tasas de MACCE y de ictus o AIT en la intensidad del RTG de la AI de estadio de Utah IV, en comparación con el estadio I.

La asociación entre la intensidad del RTG de la AI expresada como porcentaje (en vez de mediante el estadio de Utah) y los MACCE, o el ictus o el AIT (con un modelo de variable continua y un ajuste según la estratificación en la PRE) tenía una forma de J, de tal manera que el riesgo más bajo se daba con una intensidad del RTG de la AI de aproximadamente un 10% (**figura 3**). La asociación con el IM, la IC y la muerte cardiovascular que mostraba la intensidad del RTG de la AI no era pronunciada.

Los resultados de los análisis de sensibilidad se presentan en el apéndice *online*. Las estimaciones no se modificaron cualitativamente en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de un evento que correspondiera a los

**TABLA 1** Características de los pacientes según el estadio de Utah de la intensidad del RTG de la AI

	Estadios de Utah del RTG de la AI				Valor de p para la tendencia
	Estadio I (<10,0%) n = 424 (34,5)	Estadio II (10,0%-<20,0%) n = 509 (41,4)	Estadio III (20,0%-<30,0%) n = 235 (19,1)	Estadio IV (≥30,0%) n = 60 (4,9)	
Edad, años	60,8 ± 14,5	63,5 ± 13,2	64,4 ± 13,8	68,3 ± 10,6	< 0,001
Mujeres	151 (35,6)	222 (43,6)	101 (43,0)	31 (51,7)	0,021
Tipo de FA					
Paroxística	229 (54,0)	291 (57,2)	122 (51,9)	9 (15,0)	< 0,001
Persistente o permanente	113 (26,7)	139 (27,3)	87 (37,0)	46 (76,7)	< 0,001
Desconocido	82 (19,3)	79 (15,5)	26 (11,1)	5 (8,3)	0,025
Puntuaciones de riesgo					
CHADS <sub>2</sub>					
0 o 1	290 (68,4)	323 (63,5)	143 (60,9)	29 (48,3)	0,002
2	79 (18,6)	100 (19,6)	58 (24,7)	19 (31,7)	0,01
≥ 3	55 (13,0)	86 (16,9)	34 (14,5)	12 (20,0)	0,207
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc					
0 o 1	202 (47,6)	186 (36,5)	78 (33,2)	12 (20,0)	< 0,001
2	78 (18,4)	109 (21,4)	51 (21,7)	16 (26,7)	0,135
≥ 3	144 (34,0)	214 (42,0)	106 (45,1)	32 (53,3)	0,003
HAS-BLED modificada					
0 o 1	249 (58,7)	268 (52,7)	129 (54,9)	29 (48,3)	0,167
2	109 (25,7)	149 (29,3)	67 (28,5)	17 (28,3)	0,699
≥ 3	66 (15,6)	92 (18,1)	39 (16,6)	14 (23,3)	0,170
Antecedentes patológicos					
Ictus/AIT previo	24 (5,7)	40 (7,9)	18 (7,7)	4 (6,7)	0,771
IM previo	37 (8,7)	49 (9,6)	33 (14,0)	4 (6,7)	0,787
Insuficiencia cardiaca	59 (13,9)	98 (19,3)	50 (21,3)	16 (26,7)	0,01
Diabetes mellitus	59 (13,9)	84 (16,5)	51 (21,7)	7 (11,7)	0,836
Hipertensión	206 (48,6)	269 (52,8)	119 (50,6)	35 (58,3)	0,201
Medicaciones					
Anticoagulante oral	162 (38,2)	213 (41,8)	101 (43,0)	27 (45,0)	0,297
IECA o ARA	42 (9,9)	60 (11,8)	32 (13,6)	10 (16,7)	0,094
Betabloqueante	160 (37,7)	207 (40,7)	76 (32,3)	25 (41,7)	0,877
FAA de clase I	32 (7,5)	43 (8,4)	17 (7,2)	1 (1,7)	0,114
FAA de clase III	31 (7,3)	64 (12,6)	34 (14,5)	4 (6,7)	0,935

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).  
 FAA = fármaco antiarrítmico; IECA = inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA = antagonista del receptor de angiotensina II; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus previo, enfermedad vascular, edad 65 a 74 años, y categoría de sexo; CHADS<sub>2</sub> = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus previo; HAS-BLED = hipertensión, función renal o hepática anormal, ictus, hemorragia, ratio normalizada internacional lábil, ancianos, drogas o alcohol; AI = aurícula izquierda; RTG = realce tardío de gadolinio; IM = infarto de miocardio; AIT = accidente isquémico transitorio.

diversos componentes de los MACCE (tabla 3 online). En todos los casos, el riesgo asociado al estadio de Utah fue más elevado al limitar el análisis a esta población. Las estimaciones puntuales continuaron siendo también cualitativamente similares al introducir una censura para el análisis estadístico en el momento de la primera ablación, pero los intervalos de confianza fueron mucho más amplios, y ninguno de los parámetros de valoración alcanzó significación estadística (tabla 4 online). Sin embargo, casi la mitad de la población fue tratada con una ablación, con una media de tiempo de 2 meses entre la CRM con RTG y la ablación. En consecuencia, el periodo de seguimiento global (mediana de seguimiento de 0,5 años) y el número de eventos observados durante este análisis fueron mucho menores, lo cual hace que la certi-

dumbre de las estimaciones sea inferior. En el presente análisis, la proporción de pacientes que fueron tratados con ablación por catéter aumentó con los estadios de RTG de la AI (estadio I: 42%; estadio II: 45%; estadio III: 54%; estadio IV: 65%).

## DISCUSIÓN

En el presente análisis observacional de pacientes con FA, hubo una asociación intensa y gradual entre la intensidad del RTG de la AI y los MACCE (ilustración central). Las diferencias observadas en los MACCE se debieron principalmente al componente de ictus o AIT de la variable combinada, que fue también el único componente específico de los MACCE que continuó mostrando una asocia-

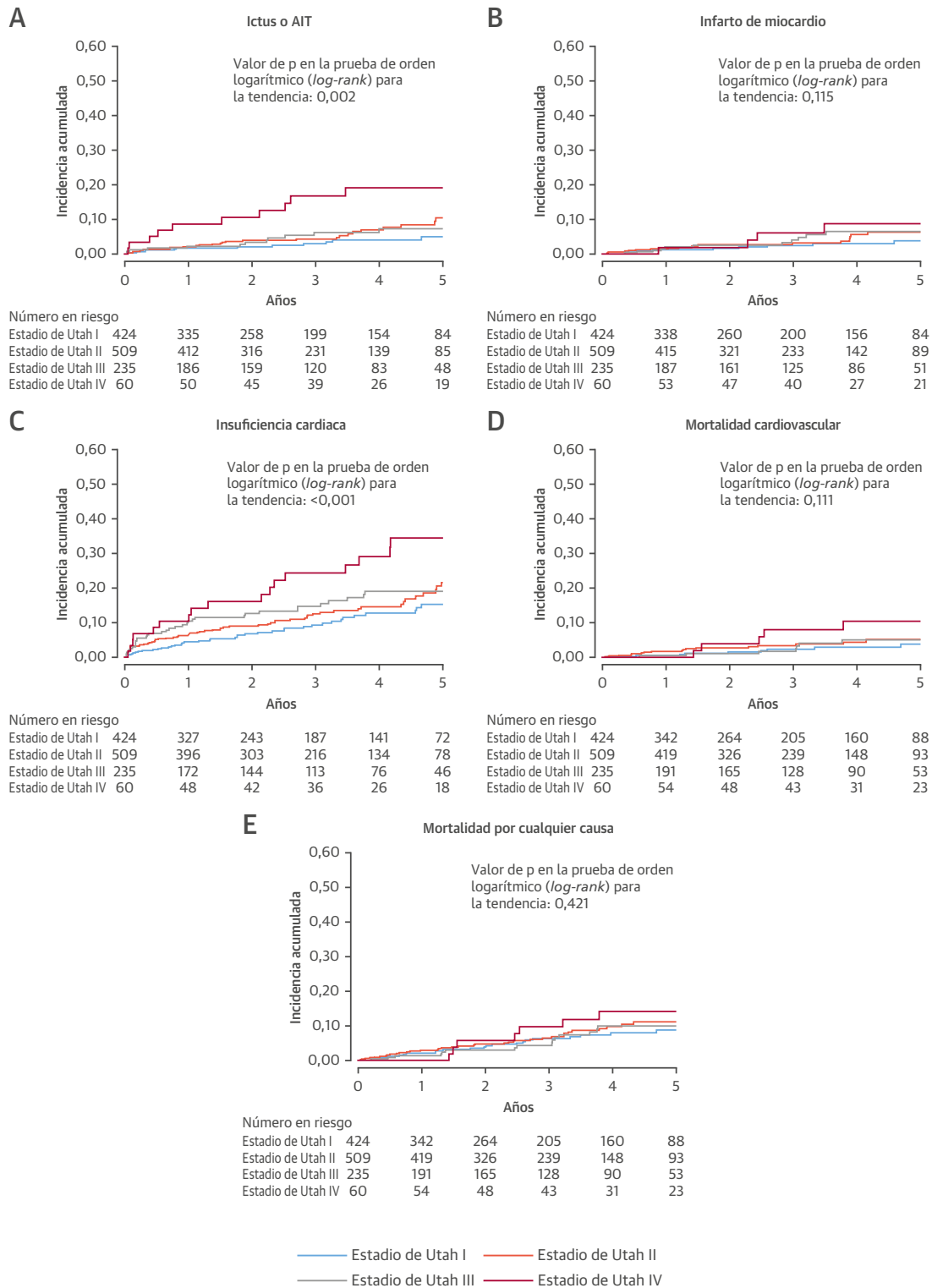
<b>TABLA 2 Tasas de incidencia y valores de HR para los parámetros de valoración principales asociados al estadio Utah del RTG de la AI</b>					
	<b>Estadios de Utah del RTG de la AI</b>				<b>Valor de p para la tendencia</b>
	<b>Estadio I (&lt;10,0%)</b>	<b>Estadio II (10,0%–&lt;20,0%)</b>	<b>Estadio III (20,0%–&lt;30,0%)</b>	<b>Estadio IV (≥30,0%)</b>	
<b>MACCE (n = 202)</b>					
Casos	53	86	41	22	
Tasa de incidencia* (IC del 95%)	47,5 (36,3–62,1)	66,4 (53,7–82,0)	65,9 (48,5–89,5)	129,2 (85,1–196,3)	< 0,001
HR (IC del 95%)					
Sin ajustar	1,00	1,39 (0,99–1,96)	1,39 (0,93–2,09)	2,78 (1,69–4,56)	< 0,001
PRE	1,00	1,20 (0,85–1,69)	1,06 (0,70–1,59)	1,67 (1,01–2,76)	0,074
PP	1,00	1,19 (0,83–1,69)	0,93 (0,60–1,45)	1,28 (0,73–2,27)	n. d.†
<b>Ictus o AIT (n = 62)</b>					
Casos	13	27	12	10	
Tasa de incidencia* (IC del 95%)	10,9 (6,3–18,7)	19,5 (13,4–28,5)	17,5 (9,9–30,8)	49,6 (26,7–92,1)	0,001
HR (IC del 95%)					
Sin ajustar	1,00	1,8 (0,93–3,48)	1,61 (0,73–3,52)	4,63 (2,03–10,57)	< 0,001
PRE	1,00	1,56 (0,80–3,02)	1,16 (0,53–2,55)	3,94 (1,72–8,98)	0,004
PP	1,00	1,73 (0,87–3,47)	1,43 (0,60–3,40)	9,54 (3,21–28,37)	n. d.†
<b>Infarto de miocardio (n = 42)</b>					
Casos	10	18	10	4	
Tasa de incidencia* (IC del 95%)	8,3 (4,5–15,4)	12,9 (8,1–20,4)	14,3 (7,7–26,5)	19 (7,1–50,5)	0,056
HR (IC del 95%)					
Sin ajustar	1,00	1,56 (0,72–3,38)	1,72 (0,72–4,14)	2,31 (0,72–7,36)	0,152
PRE	1,00	1,33 (0,61–2,90)	1,24 (0,52–3,00)	1,47 (0,46–4,70)	0,551
PP	1,00	1,37 (0,62–3,06)	1,19 (0,46–3,10)	1,69 (0,45–6,41)	n. d.†
<b>Insuficiencia cardiaca (n = 154)</b>					
Casos	39	63	35	17	
Tasa de incidencia* (IC del 95%)	34,1 (24,9–46,6)	47,6 (37,2–61)	54,8 (39,4–76,4)	90,2 (56,1–145,1)	0,002
HR (IC del 95%)					
Sin ajustar	1,00	1,39 (0,94–2,08)	1,61 (1,02–2,54)	2,73 (1,54–4,82)	< 0,001
PRE	1,00	1,12 (0,75–1,67)	1,09 (0,69–1,72)	1,30 (0,73–2,31)	0,403
PP	1,00	1,15 (0,76–1,73)	1,03 (0,63–1,67)	1,02 (0,54–1,92)	n. d.†
<b>Muerte cardiovascular (n = 38)</b>					
Casos	9	17	7	5	
Tasa de incidencia* (IC del 95%)	7,4 (3,8–14,1)	12 (7,4–19,2)	9,8 (4,7–20,5)	22,7 (9,4–54,5)	0,079
HR (IC del 95%)					
Sin ajustar	1,00	1,62 (0,72–3,63)	1,33 (0,50–3,58)	3,09 (1,03–9,22)	0,066
PRE	1,00	1,53 (0,68–3,43)	0,96 (0,36–2,59)	2,00 (0,67–6,00)	0,352
PP	1,00	1,33 (0,58–3,05)	0,67 (0,23–1,95)	2,07 (0,59–7,23)	n. d.†

Los valores corresponden a n, salvo que se indique lo contrario. \* Por 1000 años-persona. † Dado que el análisis por puntuación de propensión se realizó con el empleo de 3 modelos diferentes, no pudimos calcular un valor de p para la tendencia en los diversos estadios de Utah.  
IC = intervalo de confianza; PRE = puntuación de riesgo de enfermedad; HR = *hazard ratio*; MACCE = eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares; PP = puntuación de propensión; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

ción significativa con el RTG de la AI tras el ajuste por PRE o por PP. Tanto el IM como la IC y la muerte cardiovascular mostraron un riesgo numéricamente superior con el aumento de la intensidad del RTG de la AI, pero esos aumentos no fueron estadísticamente significativos. Estos resultados se suman al conjunto cada vez más amplio de evidencias que sugieren que la miocardiopatía auricular, cuantificada con la intensidad del RTG de la AI, en vez de con el ritmo de FA, podría ser un desencadenante fisiológico asociado a secuelas adversas de la FA (16).

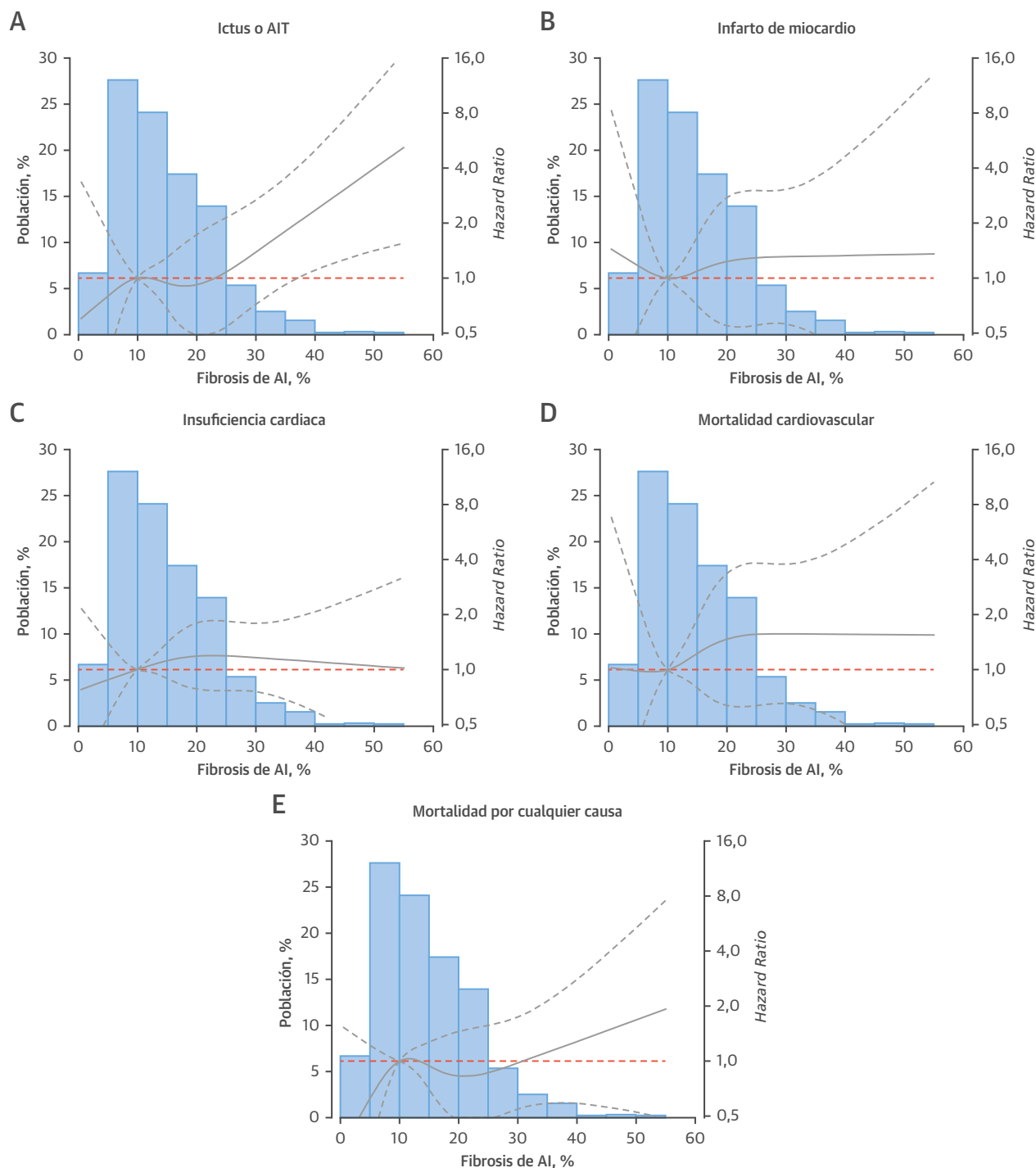
Parece claro que la FA muestra una asociación intensa con un aumento del riesgo de ictus isquémico o de eventos tromboembólicos; los conocimientos convencionales y algunos datos sugieren que se trata de una relación causal (17–20). Sin embargo, hay algunas observaciones contradictorias respecto a la relación temporal de la FA y la actividad tromboembólica que contradicen este dogma (21,22). Por ejemplo, al comparar la estrategia de control de la frecuencia de la FA con la de control del ritmo, Van Gelder *et al.* (23) observaron que los pacientes del

**FIGURA 2** Incidencia acumulada de cada parámetro de valoración, según el estadio de Utah de la intensidad del RTG de la AI



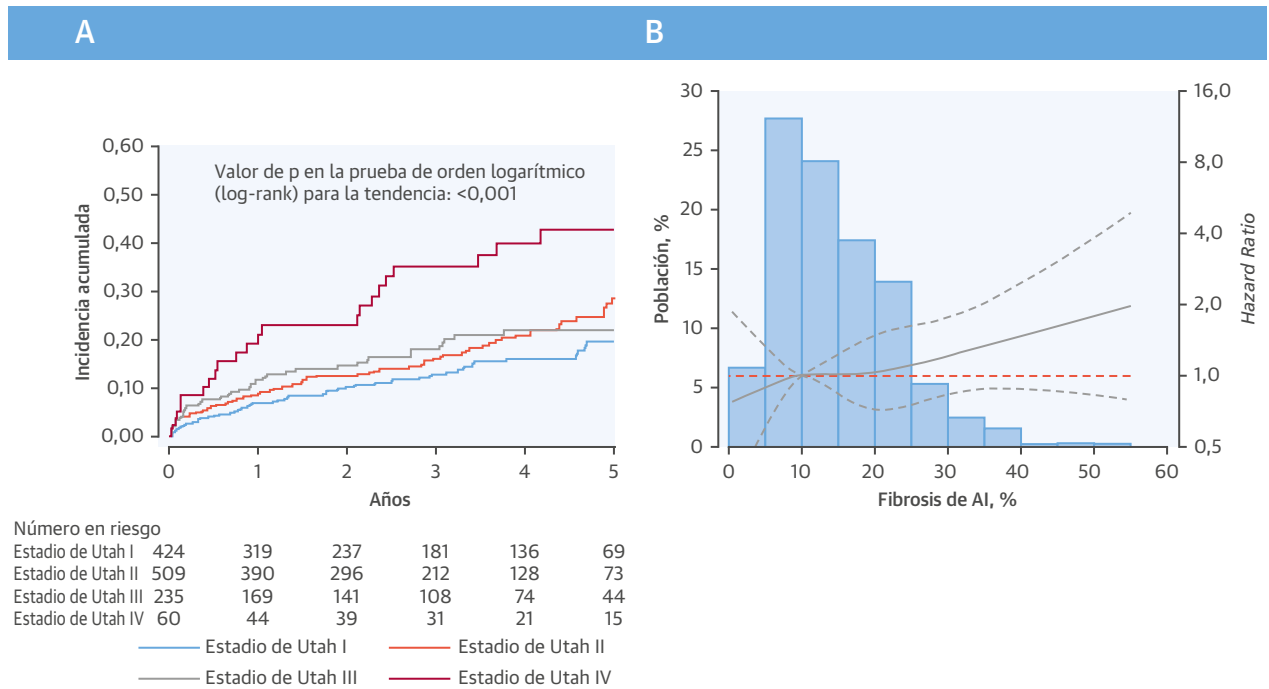
Se indica el valor de p en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) sin ajustar para la tendencia en los diversos estadios de Utah. (A) Ictus o AIT. (B) Infarto de miocardio. (C) Insuficiencia cardíaca. (D) Mortalidad cardiovascular. (E) Mortalidad por cualquier causa. AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en la Figura 1.



**FIGURA 3** Valores de HR de cada parámetro de valoración asociados a la intensidad del RTG de la AI expresada como porcentaje

La **línea continua** de cada figura indica la HR, y las **líneas a trazos** corresponden a los intervalos de confianza del 95%. La **línea de referencia naranja** corresponde a una HR de 1,0, es decir una diferencia nula. Los datos se obtuvieron con el empleo de *splines* cúbicos restringidos y se ajustaron con el empleo de una estratificación por quintiles de la puntuación de riesgo de enfermedad calculada. **(A)** Ictus o AIT. **(B)** Infarto de miocardio. **(C)** Insuficiencia cardiaca. **(D)** Mortalidad cardiovascular. **(E)** Mortalidad por cualquier causa. HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en las **figuras 1 y 2**.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Riesgo de MACCE asociado al estadio de Utah de la intensidad de realce con gadolinio de la aurícula izquierda



King, J.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1311-21.

(A) Curva de tiempo hasta el evento de Kaplan-Meier del porcentaje acumulado de pacientes con eventos adversos mayores cardiovasculares o cerebrovasculares (MACCE) (la combinación de ictus isquémico o accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o muerte cardiovascular). (B) Gráfico de splines cúbicos para la hazard ratio de los MACCE asociados a la intensidad del realce tardío de gadolinio de la aurícula izquierda (AI), expresado en porcentaje.

grupo de estrategia de control del ritmo continuaban presentando un riesgo de eventos cardiovasculares a pesar de que se mantuviera un ritmo sinusal. Además, este riesgo fue similar con independencia de que se mantuviera el ritmo sinusal o reapareciera la FA (23). Estos datos son más fáciles de interpretar cuando se examinan a la luz del paradigma de la intensidad del RTG de la AI como factor de riesgo independiente para el ictus, en vez de en función del ritmo de FA únicamente (16,24).

En dos estudios previos realizados con el mismo registro clínico que se ha utilizado aquí se ha intentado medir la asociación entre la intensidad del RTG de la AI y el riesgo de ictus. En primer lugar, Daccarett et al. (4) demostraron que los pacientes con un RTG de la AI más intenso tenían una probabilidad significativamente superior de tener antecedentes de ictus. De igual modo, Akoum et al. (6) demostraron que los pacientes con un trombo o con un contraste ecocardiográfico espontáneo identificado en la ecocardiografía transesofágica tenían un RTG de la AI significativamente más intenso que los pacientes con resultados normales. Considerados conjuntamente, estos estudios aportaron una evidencia cuantitativa que indicaba que la fisiopatología y el riesgo de ictus en la FA po-

drían estar asociados a la intensidad del RTG de la AI. Sin embargo, ambos estudios tuvieron la limitación del pequeño tamaño muestral y del diseño transversal, lo cual debilitaba la fiabilidad de las conclusiones extraídas a partir de los resultados obtenidos. El estudio de Daccarett et al. (4), que fue el que mostró una asociación más estrecha entre la intensidad del RTG de la AI y el riesgo de ictus, tuvo como limitación importante que la evaluación del RTG de la AI se realizó después del ictus, con un periodo medio de tiempo entre el ictus y la CRM de cerca de 2 años. Nuestro estudio ha permitido superar muchas de las limitaciones clave de los trabajos anteriores, a saber: 1) incluyó un tamaño muestral relativamente grande; 2) evaluó la intensidad del RTG de la AI antes de determinar los parámetros de valoración de interés; y 3) utilizó un periodo de seguimiento relativamente prolongado.

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio de cohorte en el que se comparó la incidencia de MACCE en pacientes con FA, con una estratificación según el grado de intensidad del RTG en la AI. En consecuencia, pudimos establecer una relación temporal y directa por cuanto la miopatía de la AI se producía en primer lugar y podría haber predispuesto a los pacientes

a presentar un riesgo elevado de MACCE. Otro punto fuerte de nuestro estudio fueron los diversos análisis de sensibilidad que se realizaron para determinar la estabilidad de las asociaciones observadas respecto a las asunciones utilizadas para el análisis. Dado que el RTG de la AI muestra una asociación significativa con muchos factores de riesgo para los MACCE que podrían introducir una confusión o explicar la relación entre el RTG de la AI y los MACCE, modificamos nuestro enfoque para el ajuste por los factores de confusión utilizando técnicas de PRE y de PP. También modificamos el enfoque del seguimiento, aplicando una censura de los pacientes para el análisis en el momento de la primera ablación por catéter. Por último, modificamos nuestros criterios de exclusión, descartando los pacientes con antecedentes del parámetro de valoración de interés, con objeto de identificar los casos incidentes. La asociación entre la intensidad del RTG de la AI y los MACCE continuó siendo significativa tras realizar estos análisis.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** El estudio fue observacional y retrospectivo. En consecuencia, los efectos observados se limitaron a asociaciones, ya que no fue posible determinar la causalidad dada la posible existencia de factores de confusión no medidos. Además, podría haber errores de clasificación, tanto si los eventos del parámetro de valoración se presentaran inadvertidamente como si no se presentaran. Concretamente, los resultados de este análisis se basaron en los códigos de diagnósticos de alta de la hospitalización según la CIE-9. La infranotificación de eventos de los parámetros de valoración a causa de hospitalizaciones fuera del sistema fue una limitación inherente a la investigación de los eventos urgentes al utilizar un solo sistema de asistencia sanitaria. Redujimos al mínimo esta limitación mediante la exclusión de los pacientes que era improbable que acudieran al sistema de asistencia sanitaria de la Universidad de Utah durante un evento urgente (es decir, pacientes cuya residencia principal estaba fuera de Utah). Además, no había ninguna razón para suponer que las tasas de hospitalizaciones fuera del sistema se produjeran de manera diferente en los distintos grupos de RTG de la AI. La gravedad de la FA y el riesgo basal de MACCE se asociaron a la intensidad del RTG en la AI y, a pesar del empleo de métodos estadísticos robustos, había un riesgo de que las observaciones realizadas fueran causadas por factores de confusión no medidos. No ajustamos los valores de *p* de nuestras variables de valoración secundarias (es decir, los diversos componentes de la combinación de MACCE y la mortalidad) para la multiplicidad de comparaciones. En consecuencia, los resultados de esas comparaciones fueron de carácter exploratorio y deberán confirmarse en una cohorte de pacientes independiente. Por último, el carácter unicéntrico del presente

estudio y el hecho de que no todos los centros que tratan la FA realizan CRM con RTG o cuantifican la miopatía de la AI, limitan la posibilidad de extrapolación de nuestros resultados a otros contextos o sistemas.

## CONCLUSIONES

En esta cohorte observacional de pacientes con FA, un RTG de la AI más intenso se asoció a un aumento del riesgo de MACCE, en especial del ictus o el AIT. Este estudio se suma al conjunto creciente de evidencias existentes sobre la importancia pronóstica de la AI como factor de riesgo para los resultados adversos en la FA. Serán necesarios futuros estudios longitudinales para determinar la naturaleza de la progresión del RTG de la AI, identificar tratamientos que atenúen o reviertan la progresión, y determinar si la reversión del RTG de la AI reduce el riesgo. La identificación de estas relaciones podría tener consecuencias importantes en la práctica clínica.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores dan las gracias al Center for Clinical and Translational Science (CCTS) de la Universidad de Utah (financiado por los Clinical and Translational Science Awards del NIH), al Pedigree and Population Resource, Servicios de Tecnología de la Información de la Universidad de Utah, y Biomedical Informatics Core por la creación del Índice Maestro de Temas entre la base de datos poblacional de Utah, el Health Sciences Center de la Universidad de Utah y Intermountain Health Care. Los datos preliminares de este proyecto se presentaron en forma de póster en el congreso científico de 2015 de la American Heart Association.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Nassir F. Marrouche, CARMA Center, Division of Cardiology, University of Utah Health Sciences Center, 30 North 1900 East, Suite 4A100 SOM, Salt Lake City, Utah 84132. Correo electrónico: [nassir.marrouche@hsc.utah.edu](mailto:nassir.marrouche@hsc.utah.edu).

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes con FA, el riesgo de MACCE, en especial de ictus isquémico, se asocia a la gravedad del remodelado estructural de la AI evaluado con el RTG en la CRM.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar si el RTG puede mejorar la estratificación del riesgo y orientar el uso del tratamiento antitrombótico en los pacientes con FA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gaita F, Blandino A. Atrial fibrillation. Left atrial fibrosis: a promising stroke risk factor? *Nat Rev Cardiol* 2011;8:307-8.
2. Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the atrial myopathy underlying atrial fibrillation: identifying the arrhythmogenic and thrombogenic substrate. *Circulation* 2015;132:278-91.
3. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial LGE: a risk stratifier for atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:155-60.
4. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:831-8.
5. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA* 2014;311:498-506.
6. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2011;22:16-22.
7. Segerson NM, Daccarett M, Badger TJ, et al. Magnetic resonance imaging-confirmed ablative debulking of the left atrial posterior wall and septum for treatment of persistent atrial fibrillation: rationale and initial experience. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2010;21:126-32.
8. Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, et al. Evaluation of left atrial lesions after initial and repeat atrial fibrillation ablation: lessons learned from delayed-enhancement MRI in repeat ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:249-59.
9. Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, et al. Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by pre-ablation delayed enhancement of left atrium by MRI. *Am Heart J* 2010;160:877-84.
10. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010;7:1475-81.
11. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1758-67.
12. Greenland S. Invited commentary: variable selection versus shrinkage in the control of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2008;167: 523-9; discussion 530-1.
13. Arbogast PG, Ray WA. Performance of disease risk scores, propensity scores, and traditional multivariable outcome regression in the presence of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2011;174: 613-20.
14. Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:253-9.
15. Li L, Greene T. A weighting analogue to pair matching in propensity score analysis. *Int J Biostat* 2013;9:215-34.
16. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr., Elkind MS, Soliman EZ. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol* 2015;11:323-31.
17. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.
18. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al., AS-SERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366: 120-9.
19. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;36:281-7a.
20. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al., ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288-96.
21. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al., AS-SERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-9.
22. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al., IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015;36: 1660-8.
23. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al., Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
24. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J* 2017;38:14-9.

---

**PALABRAS CLAVE** arritmia, miocardiopatía, MACCE, ictus

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas y una figura complementarias en la versión *online* de este artículo.