

PRESENTE Y FUTURO

PERSPECTIVAS DEL CONSEJO DE JACC

Fibrilación auricular

Perspectivas del Consejo de JACC



Mina K. Chung, MD,^a Marwan Refaat, MD,^b Win-Kuang Shen, MD,^c Valentina Kutiyfa, PhD,^d Yong-Mei Cha, MD,^e Luigi Di Biase, MD,^f Adrian Baranchuk, MD,^g Rachel Lampert, MD,^h Andrea Natale, MD,ⁱ John Fisher, MD,^f Dhanunjaya R. Lakkireddy, MBBS,^j en nombre de la Sección de Electrofisiología del ACC

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia de prevalencia creciente y su fisiopatología y progresión han sido bien estudiadas. Se han elaborado y validado modelos de riesgo del ictus y de la hemorragia. Se están produciendo avances en las herramientas de toma de decisiones para la profilaxis del ictus, y se dispone ya de mejores opciones para ello. La utilización de diversas herramientas diagnósticas aporta una mejor perspectiva respecto a la carga que supone la FA y el riesgo tromboembólico. El control de la frecuencia, el control del ritmo y la profilaxis del ictus son las piedras angulares del tratamiento de la FA. Aunque los fármacos antiarrítmicos son de utilidad, la ablación de la FA ha pasado a ser la estrategia terapéutica principal. El aislamiento de venas pulmonares es el elemento fundamental de la ablación de la FA, y continúan produciéndose avances en los métodos destinados a mejorar la seguridad y la eficacia de la ablación. La ablación de localizaciones distintas a la de las venas pulmonares está siendo reconocida de manera creciente como una estrategia importante para tratar la FA no paroxística. Se están explorando nuevas técnicas y medios para la ablación, así como la profilaxis del ictus. Se presenta una revisión actualizada sobre la prevalencia, fisiopatología, predicción del riesgo, profilaxis, opciones de tratamiento, nuevas perspectivas para optimizar los resultados del tratamiento y nuevos conceptos emergentes en la FA. (J Am Coll Cardiol 2020;75:1689-713)
© 2020 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia con una prevalencia creciente y que tiene repercusiones sanitarias y socioeconómicas importantes. Las opciones terapéuticas se han ampliado enormemente. En esta revisión se resume el conocimiento actual sobre la fisiopatología, prevención y tratamiento de la FA, incluida su epidemiología, fisiopatología, modelos predictivos del riesgo de ictus en la FA, lagunas del cono-

cimiento y perspectivas futuras para la prevención y el tratamiento de la FA (**ilustración central**).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

INCIDENCIA Y PREVALENCIA GENERALES. La FA afecta a ~ 33 millones de personas en todo el mundo y a > 3 millones en los Estados Unidos (1); se predice que su incidencia



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Las opiniones expresadas en este artículo por el Consejo de Liderazgo y la Sección de Electrofisiología del American College of Cardiology (ACC) no reflejan necesariamente las opiniones del Journal of the American College of Cardiology o ACC.

De la ^aCleveland Clinic, Cleveland, Ohio; ^bAmerican University of Beirut, Beirut, Líbano; ^cMayo Clinic, Scottsdale, Arizona; ^dState University of New York Rochester, Rochester, Nueva York; ^eMayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^fMontefiore Medical Center, Bronx, Nueva York; ^gUniversity of Ottawa, Toronto, Ontario, Canadá; ^hUniversity of Connecticut, New Haven, Connecticut; ⁱTexas Cardiac Arrhythmia Institute, Austin, Texas; y ^jKansas City Heart Rhythm Institute and Research Foundation, Overland Park, Kansas, Estados Unidos. La Dra. Kutiyfa ha recibido subvenciones de investigación de Boston Scientific, ZOLL y Biotronik; y ha recibido pagos por consultoría de Biotronik y ZOLL. El Dr. Di Biase ha sido consultor de Medtronic, Biotronik, BWI y Boston Scientific; y ha recibido honorarios para conferencias/viajes de Biosense Webster, St Jude Medical (actualmente Abbott), Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Pfizer y Bristol-Myers Squibb. El Dr. Baranchuk ha recibido subvenciones de Medtronic, Abbot y Bayer; y ha recibido honorarios de Medtronic, Abbot, Bayer, Pfizer y Bristol-Myers Squibb. La Dra. Lampert ha recibido honorarios modestos por consultoría y subvención de investigación significativas de Medtronic; ha recibido una subvención de investigación significativa de St. Jude/Abbott; y ha recibido una subvención de

PUNTOS CLAVE

- La FA es una pandemia cardiovascular con una fisiopatología compleja y contribuye a una morbilidad y mortalidad significativas de los pacientes.
- Se hace especial énfasis en la precocidad de la detección y la intervención para la profilaxis del ictus y la progresión de la enfermedad.
- Se han realizado avances importantes en la FA paroxística, pero es necesario un conocimiento más profundo sobre la progresión del sustrato, la evolución de los desencadenantes que no se encuentran en las VVPP, y un abordaje integral de la modificación de los factores de riesgo multisistémicos.

en los Estados Unidos se doblará, pasando de 1,2 a 2,6 millones de casos del 2010 al 2030, con un aumento de la prevalencia que pasará de 5,2 millones a 12,1 millones (2) (figura 1). En el estudio de Framingham (3) se observó una incidencia y prevalencia crecientes de la FA, pero con una tendencia a la mejora de la supervivencia, atribuible tal vez a la mayor concienciación y el mejor tratamiento de la FA y sus causas. En cambio, en un amplio estudio del Reino Unido (4) se describió un aumento tanto de la incidencia de la FA (principalmente en pacientes de edad > 75 años) como de la mortalidad global asociada a la FA entre 1990 y 2010. Tiene interés señalar que, en el estudio de Framingham, la obesidad y la diabetes aumentaron, mientras que el tabaquismo, el consumo moderado-intenso de alcohol y la hipertensión se redujeron con el paso del tiempo, con pocos cambios en el riesgo de FA asociado (3). Estos estudios epidemiológicos resaltan la necesidad de una mayor concienciación pública, exámenes de detección sistemática y tratamiento de la FA, así como de intervenciones eficaces para controlar los factores de riesgo modificables.

FACTORES DE RIESGO PARA LA FA. Entre los factores de riesgo para la FA que son potencialmente modificables se encuentran los siguientes: hipertensión, enfermedad arterial coronaria, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, diabetes mellitus, obesidad, apnea del sueño, hipertiroidismo, consumo excesivo de alcohol, fármacos y

ejercicio extremo (figura 2). Los factores de riesgo no modificables o menos modificables de la FA son la edad más avanzada, la masa corporal magra, la altura y los antecedentes familiares de FA. Muchas de estas características pueden conducir a alteraciones progresivas de la tensión en la pared auricular, la presión y el tamaño de la aurícula, con cambios extracelulares y celulares que comportan un aumento de la susceptibilidad a la FA. La evidencia existente sugiere que hay otros mecanismos genéticos, no genéticos, ambientales y/u otros factores causantes de estrés en la aurícula que pueden fomentar la FA. Las repercusiones que tiene en la FA el hecho de abordar factores de riesgo reversibles es un campo crucial en el es necesario un mayor estudio.

REPERCUSIONES DE LA FA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS Y EN LOS ASPECTOS ECONÓMICOS.

De manera asociada a las miocardiopatías isquémicas, no isquémicas, hipertróficas e infiltrantes, la FA constituye un importante factor de riesgo para la aparición de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada, disfunción ventricular, ictus, demencia y mortalidad. La FA tiene repercusiones económicas importantes: los datos de 2001 sugirieron que los costes de hospitalización de la FA no valvular en los Estados Unidos fueron de 6.650 millones de dólares, con unos costes de los pacientes ambulatorios de 1.530 millones de dólares y otros 235 millones de dólares en medicación (5). Dada la prevalencia creciente de la FA con el envejecimiento de la población, así como su repercusión de coste marginal en comorbilidades como la insuficiencia cardíaca o el ictus, y los avances y el coste de los tratamientos de ablación que se han producido posteriormente, es probable que las repercusiones económicas actuales sean significativamente mayores (6).

FISIOPATOLOGÍA DE LA FA Y LAGUNAS DEL CONOCIMIENTO A ABORDAR EN FUTUROS ESTUDIOS

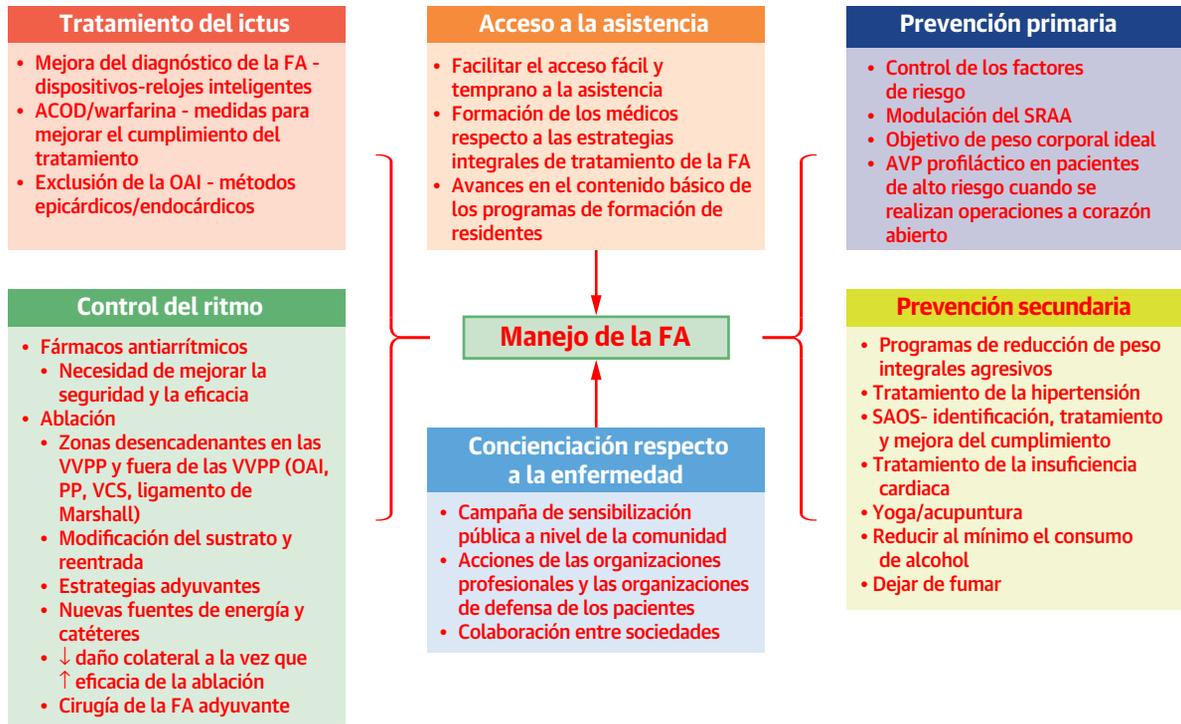
A pesar de los avances significativos que se han realizado, nuestro conocimiento de la fisiopatología de la FA continúa siendo deficiente. En consecuencia, la mayor parte de las estrategias farmacológicas y de ablación continúan siendo de carácter empírico.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ACOD = anticoagulante oral directo
- AI = aurícula izquierda
- AIT = accidente isquémico transitorio
- AVP = aislamiento de vena pulmonar
- ECG = electrocardiograma
- FA = fibrilación auricular
- FAA = fármaco antiarrítmico
- IA = índice de ablación
- NdE = nivel de la evidencia
- OAI = orejuela auricular izquierda
- VCS = vena cava superior
- VP/VVPP = vena pulmonar/venas pulmonares

investigación modesta (en especie) de Amgen. El Dr. Natale ha recibido pagos por consultoría y honorarios de Medtronic, Boston Scientific, BWI, Baylis y Abbott. El Dr. Fisher ha sido consultor de Medtronic. El Dr. Lakkireddy ha sido consultor de Abbott, Biotronik, BWI, Atricure, Northeast Scientific, Acutus y Lifetech. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 16 de septiembre de 2019; original revisado recibido el 7 de febrero de 2020, aceptado el 13 de febrero de 2020.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Tratamiento de la FA

Chung, M.K. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(14):1689-713.

Abordaje multilateral del tratamiento de la FA que resalta el papel de la concienciación respecto a la enfermedad, el acceso a la asistencia, la prevención y el control más dirigido del ritmo/la frecuencia, junto con el tratamiento del ictus. FA = fibrilación auricular; ACOD = anticoagulante oral directo; OAI = orejuela auricular izquierda; SAOS = síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; VP/VVPP = vena pulmonar/venas pulmonares; AVP = aislamiento de venas pulmonares; PP = pared posterior; SRAA = sistema de activación de renina y angiotensina; VCS = vena cava superior.

DESENCADENANTES, ROTORES Y SUSTRATOS DE LA

FA. Alcanzar un aislamiento eléctrico de los desencadenantes que se encuentran en los orificios o antros de las venas pulmonares (VVPP) ha pasado a ser la piedra angular de la ablación de la FA desde que lo describieran Haissaguerre *et al.* (7) hace más de 20 años. Una ablación satisfactoria requiere el aislamiento de todos los orificios de VVPP, pero continúa teniendo un techo de éxitos del 80% a 90% incluso en la FA paroxística sola, y las tasas de éxito son muy inferiores en las formas de FA más persistentes o cuando hay una cardiopatía estructural. Las estrategias de ablación para la FA persistente continúan siendo objeto de controversia. Se continúa estudiando activamente si debe realizarse o no una ablación de un sustrato adicional, aparte del aislamiento de las venas pulmonares (AVP) en el momento de la ablación inicial. Entre los sustratos que se han abordado se encuentra el ligamento de Marshall, la vena cava superior, la orejuela auricular izquierda (OAI), los electrogramas fraccionados complejos y las áreas de presunta cicatrización indicadas por electrogramas de baja amplitud o por la resonancia magnética. El mapeo para identificar ubica-

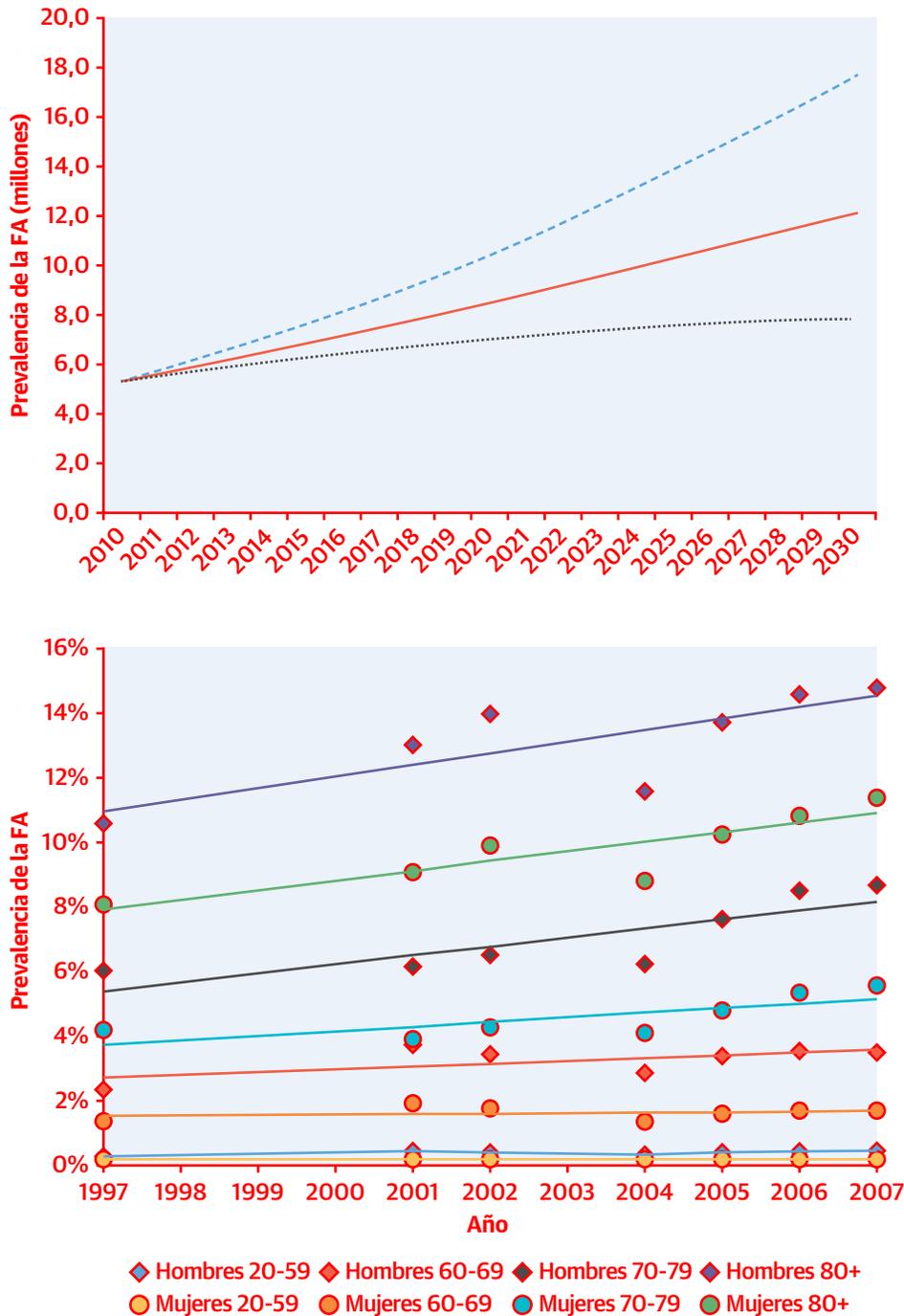
ciones auriculares que proporcionen rotores susceptibles de ablación ha producido resultados diversos (8). Clínicamente, la ablación va de la ablación puntual a la ablación de orificios de VVPP, a la ablación lineal conectando las VVPP o el istmo de la válvula mitral aislando la pared posterior o la OAI, y a los rotores. Se continúa trabajando en la determinación de la naturaleza real o la existencia de rotores como causa relevante de la FA y como diana para la ablación.

La durabilidad del AVP ha sido también problemática, con una incidencia persistente de recidivas tardías de la FA, que se producen a veces años después de una ablación inicialmente eficaz. La recidiva de la FA después de un AVP se ha atribuido a desencadenantes no ubicados en las VVPP, la recuperación a través de las líneas de ablación, o la presencia de otros sustratos fibróticos arritmógenos adicionales. Son necesarios estudios adicionales para mejorar la durabilidad de las líneas de ablación y el AVP.

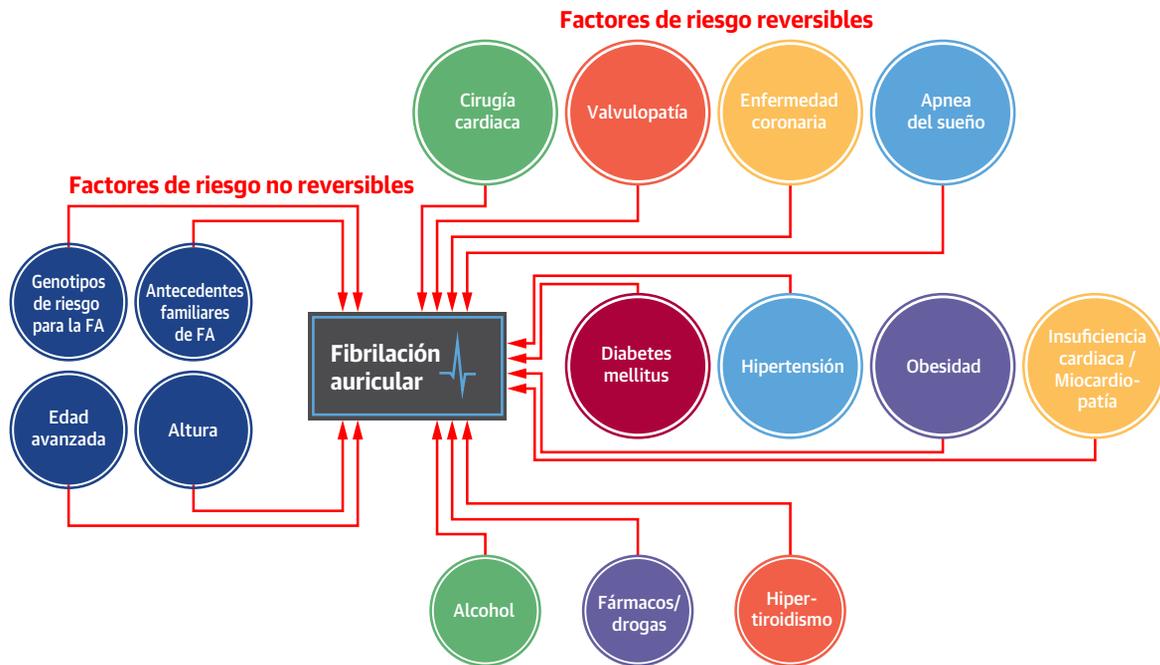
FA COMO MANIFESTACIÓN DE UNA MIOPATÍA AURI-

CULAR. La FA puede representar también una manifestación secundaria de una miocardiopatía auricular

FIGURA 1 Rango probabilístico de la prevalencia prevista de la FA



La **línea azul a trazos** corresponde a la estimación de probabilidad del 10% superior; la **línea gris punteada** corresponde a la estimación de probabilidad del 10% inferior; y la **línea roja continua** es la estimación de la prevalencia de base de la fibrilación auricular (FA) con una proyección de tasa de crecimiento de la incidencia logarítmica.

FIGURA 2 Factores de riesgo para la FA potencialmente modificables y no modificables

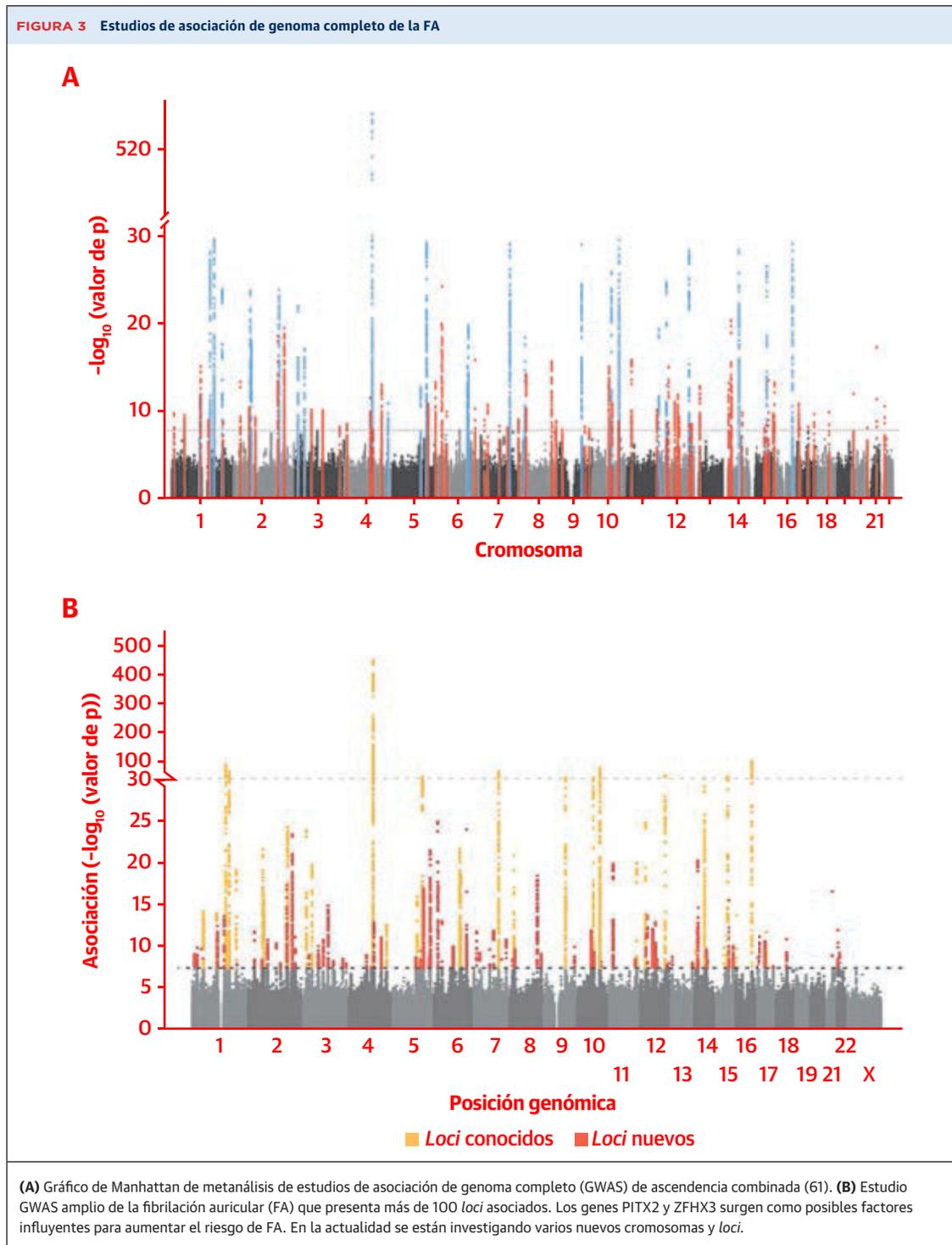
En la figura se resaltan diversos factores de riesgo modificables y no modificables que tienen interés para la fibrilación auricular (FA). Esto brinda una oportunidad única de influir en las vías de prevención primaria y secundaria en el manejo de los pacientes con FA o con riesgo de presentar una FA.

progresiva (6,9) y ello puede ayudar a explicar por qué algunos eventos de ictus en pacientes con dispositivos implantados no muestran una relación cronológica con los episodios precedentes de FA. Continúa siendo un enigma si la FA de por sí o una miopatía auricular es un fenómeno primario o secundario, pero los factores predominantes pueden evolucionar con la progresión de la enfermedad. A medida que la carga de la FA progresa de la FA paroxística a la persistente y a la persistente de larga evolución, es posible que se reduzca el papel de los desencadenantes de las VVPP y que aumenten otros desencadenantes no situados en las VVPP y el sustrato miopático auricular. La evolución natural de la FA puede ser diversa (9). En algunos pacientes, la fibrosis y las alteraciones derivadas de la miocardiopatía parecen conducir a la FA; en otros, la FA paroxística progresa a una aparente miopatía auricular, mientras que los hay que pasan décadas con una FA paroxística sin que se aprecie una progresión (9). La progresión rápida del sustrato parece ser más frecuente en las mujeres con signos de una cicatrización auricular importante (10). También es posible que haya factores ambientales u otros factores ocultos, como la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, el alcohol, la hipertensión, otros factores de estrés del estilo de vida o mecanismos de mioneuropatía degenerativa (11) que contribuyan a producir el curso progresivo de la FA.

PAPEL DE LA CICATRIZACIÓN O LA FIBROSIS AURICULAR.

La fibrosis o la cicatrización auricular se asocia a un aumento del riesgo de FA (6). Sin embargo, una ablación eficaz forma cicatrices auriculares que aíslan eléctricamente las VVPP o crea líneas de bloqueo que limitan la activación de reentrada. Si la FA se genera en el interior de las VVPP, el AVP podría evitar que se produjeran alteraciones progresivas en el tejido auricular. En cambio, si la FA es consecuencia de una miocardiopatía fibrosa auricular progresiva o precedente, la ablación temprana puede tener una importancia menos crucial o ser menos eficaz. Se está estudiando también si la ablación para homogeneizar las áreas cicatrizadas en las aurículas tiene o no un efecto beneficioso. El tejido adiposo subepicárdico puede sufrir una transformación fibrosa, tal vez a través de los linfocitos (12), y es posible que fomente la FA. La prevención de esa transformación fibrosa puede ser también un objetivo razonable para la futura investigación.

INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO. La inflamación y el estrés oxidativo se han asociado a la FA, en especial tras la cirugía cardíaca. Varios marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 2, 6 y 8, se han asociado a la FA (13). La inflamación puede fomentar también un estado protrombótico en la FA, a través de la activación/daño endotelial, la producción de factores tisulares por parte de los monocitos, el



aumento de la activación plaquetaria y el aumento de la expresión del fibrinógeno (13). La inflamación sistémica de bajo grado, asociada a la obesidad, puede afectar al miocardio y contribuir a producir la patología de la FA asociada a la obesidad. Recientemente tanto el virus de la

inmunodeficiencia “convencional” como el de la humana se han asociado a la FA y se les ha involucrado como posibles causas de ella (14). Parece apropiado realizar nuevas investigaciones destinadas a atenuar el estrés inflamatorio, oxidativo y posiblemente incluso el infeccioso.

PROTEOSTASIS ANORMAL. En las aurículas humanas envejecidas se han documentado depósitos de agregados de proteínas, como el amiloide, mediante tinción con rojo Congo, y se ha observado que son inmunorreactivas para el péptido natriurético auricular (15). El amiloide auricular se asocia a la FA persistente, de manera independiente de la edad (15). Las proteínas de choque de calor (16) desempeñan un papel protector en el corazón, al mitigar la agregación proteica y los efectos de remodelado negativo de la FA. La transición de la FA paroxística a la persistente se acompaña de una reducción de las proteínas de choque de calor (16). Todavía no se sabe cómo prevenir el agotamiento de las proteínas de choque de calor o favorecer su producción en los pacientes con FA, pero se están realizando estudios preclínicos al respecto.

MECANISMOS NEURALES/BROTE DE NERVIOS CARDIACOS. Los mecanismos neurales, incluidos los factores del sistema nervioso autónomo, se han asociado a la FA, de tal manera que se producen episodios con la excitación, los estimulantes, la estimulación vagal o medicamentos como la digital. En las aurículas son abundantes los plexos nerviosos ganglionados, sobre todo cerca de los orificios de las VVPP. La ablación de plexos continúa siendo una estrategia controvertida. Se produce una innervación simpática heterogénea en trastornos como el síndrome del seno enfermo y posiblemente en la estimulación ventricular. La estimulación auricular rápida induce también la formación de brotes de crecimiento de nervios, de manera más pronunciada en la aurícula izquierda que en la derecha (17), y ello sugiere una posible base fisiopatológica para el concepto de que “FA engendra FA”. Se están investigando actualmente intervenciones sobre el sistema nervioso autónomo.

GENÉTICA Y FA. Hay anomalías genéticas y canalopatías que se han asociado a la FA familiar (18,19). Sin embargo, el hecho de que la FA común pueda ser heredable (20,21) se ha confirmado mediante estudios de asociación de genoma completo que han identificado más de 100 *loci* asociados al riesgo de FA (figura 3) (22,23). Las variantes principales se encuentran en el cromosoma 4q25, cerca del PITX2, un gen que interviene en la formación de las VVPP y la supresión de un programa del nódulo sinusal de la aurícula izquierda (AI) (24-26). Se continúan investigando las vías biológicas exactas relacionadas con estos *loci* y sus conexiones directas con la FA, así como baterías de posibles métodos de detección en pruebas genéticas y nuevos tratamientos para la FA personalizados en función del genoma.

MODELOS DE PREDICCIÓN PARA LA FA

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FA. Los modelos de predicción para evaluar el riesgo de FA en la población general

TABLA 1 Sistema de puntuación CHARGE-AF para la predicción del riesgo de FA

	Coefficiente x por incremento
Edad	0,508 x (por cada 5 años)
Altura	0,248 x (por cada 10 cm)
Peso	0,115 x (por cada 15 kg)
PA sistólica	0,197 x (por cada 20 mm Hg)
PA diastólica	-0,101 x (por cada 10 mm Hg)
Fumador actual	0,359
Medicación antihipertensiva	0,349
Diabetes	0,237
Insuficiencia cardiaca congestiva	0,701
Infarto de miocardio	0,496
HVI según el electrocardiograma	
Intervalo PR (< 120 frente a 120-199 ms)	
Intervalo PR (> 199 frente a 120-199 ms)	

PA = presión arterial; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

son importantes para abordar las estrategias de prevención primaria. Aunque se desarrollaron para la predicción del riesgo tromboembólico en la FA, la puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad de 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio) ≥ 2 y la puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, mujeres) ≥ 3 se han asociado de manera independiente a un aumento del riesgo de aparición posterior de una FA surgida *de novo* en pacientes que presentan signos o síntomas que sugieren una arritmia cardiaca sin que esta se haya documentado (27). Ambas puntuaciones predicen de forma significativa la FA después de la cirugía cardiaca. El sistema de puntuación más reciente es el modelo CHARGE-AF (*Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology—Atrial Fibrillation*) (tabla 1) (28), que se validó en otras 2 cohortes adicionales y mostró una capacidad de discriminación excelente, pero sobreestimó el riesgo de FA y requirió una recalibración (29,30). La puntuación de riesgo CHARGE-AF parece ser superior a la CHA₂DS₂-VASc en la predicción del riesgo de FA (31). Las variables derivadas del electrocardiograma (ECG), incluido el intervalo PR, la duración de la onda P, el área y la fuerza terminal, y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), que se tienen en cuenta en la puntuación CHARGE-AF aportaron tan solo un valor predictivo marginal respecto al obtenido con tan solo las variables clínicas. Otros factores predictivos del riesgo de FA son el diámetro ecocardiográfico de la AI (32), el tiempo de conducción auricular derivado de la exploración Doppler tisular para la FA posoperatoria o de nueva aparición (33), la estimación mediante tomografía computarizada con multidetectores de la grasa epicárdica periauricular para la FA

TABLA 2 Puntuación HATCH para la predicción de la progresión de la FA paroxística a una FA más persistente y la predicción de la FA de nueva aparición tras una ablación de un aleteo (*flutter*) auricular

H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>)	1
A	Edad (<i>Age</i>) ≥ 75 años	1
T	Accidente isquémico transitorio o ictus (<i>Transient ischemic attack or stroke</i>)	2
C	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>)	1
H	Insuficiencia cardíaca (<i>Heart failure</i>)	2

FA = fibrilación auricular.

de nueva aparición en pacientes con enfermedad coronaria (34), la extrasístola auricular frecuente (> 76/día) para la FA de nueva aparición en un seguimiento de 10 años (35) y la presencia de > 32 latidos/h con una especificidad de > 90% para la predicción de la FA a 15 años en el *Cardiovascular Health Study* (36).

La puntuación HATCH (tabla 2) predice la progresión de la FA paroxística a la persistente (37) y también la FA de nueva aparición tras la ablación de un aleteo (*flutter*) auricular (38).

Las puntuación CHADS₂ (tabla 3), CHA₂DS₂-VASc (tabla 4) y R₂CHADS₂ se han utilizado para predecir la reaparición de la FA tras la ablación percutánea, pero con un valor predictivo tan solo modesto (39). La resonancia magnética con realce tardío de gadolinio se emplea en algunos centros para el triaje de los pacientes con FA antes de la ablación. Un realce tardío de gadolinio extenso (≥ 30% de realce en la pared de la AI), que es indicativo de un remodelado estructural de la pared de la AI, predice unas tasas de recidiva elevadas tras la ablación percutánea (40). Sin embargo, no se ha demostrado todavía si los resultados mejoran con el empleo de estos modelos predictivos para estratificar a los candidatos a una ablación o para determinar las estrategias de ablación a utilizar.

FA E ICTUS: COMPLEJIDADES DE LA PREDICCIÓN, SUPERVISIÓN Y TOMA DE DECISIONES

PREDICCIÓN DE LOS RIESGOS DE ICTUS Y DE HEMORRAGIA. La predicción del riesgo tromboembólico derivado de la FA, conjuntamente con las puntuaciones de

TABLA 3 Puntuación CHADS₂ para la predicción del ictus en pacientes con fibrilación auricular

C	Insuficiencia cardíaca congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	1
H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>) (>140/90 mm Hg)	1
A	Edad (<i>Age</i>) ≥ 75 años	1
D	Diabetes mellitus (<i>Diabetes mellitus</i>)	1
S ₂	AIT o ictus previo (<i>Prior TIA or stroke</i>)	2

AIT = accidente isquémico transitorio.

TABLA 4. Puntuación CHA₂DS₂-VASc para la predicción del ictus en pacientes con fibrilación auricular

C	Insuficiencia cardíaca congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	1
H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>) (> 140/90 mm Hg)	1
A	Edad (<i>Age</i>) ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus (<i>Diabetes mellitus</i>)	1
S ₂	AIT o ictus previo (<i>Prior TIA or stroke</i>)	2
V	Enfermedad vascular (<i>Vascular disease</i>) (IM, placa aórtica, etcétera)	1
A	Edad (<i>Age</i>) 65-74 años	1
S _c	Categoría de sexo (<i>Sex category</i>) (mujeres = 1 punto)	1

IM = infarto de miocardio; AIT = accidente isquémico transitorio.

predicción del riesgo hemorrágico derivado de la anticoagulación, constituyen la base de las estrategias de anticoagulación destinadas a reducir el riesgo de ictus en los pacientes con FA. Las puntuaciones CHADS₂ (tabla 3) y CHA₂DS₂-VASc (tabla 4) se desarrollaron inicialmente para predecir el riesgo de ictus en los pacientes con FA (41-43). La puntuación CHA₂DS₂-VASc, que es la más comúnmente utilizada para la estratificación del riesgo, tiene una exactitud/especificidad elevadas para el riesgo bajo o intermedio, pero una especificidad baja para el riesgo alto (44). Los modelos de predicción del riesgo de hemorragia en los pacientes con FA son la puntuación HAS-BLED (hipertensión, función hepática o renal anormal, ictus, hemorragia, INR lábil, edad avanzada (> 65 años), fármacos o alcohol) (tabla 5), la puntuación HEMORR₂HAGES (enfermedad hepática o renal, abuso de alcohol, antecedentes de cáncer, edad superior a 75 años, disminución del recuento o la función de las plaquetas, riesgo de resangrado, hipertensión, anemia, factores genéticos [polimorfismos de nucleótido único del CYP2C9], riesgo excesivo de caídas, antecedentes de ictus), la puntuación ATRIA (anemia, enfermedad renal grave, edad igual o superior a 75 años, cualquier diagnóstico previo de hemorragia, antecedentes de hipertensión) y la puntuación del registro ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment*). La puntuación HAS-BLED tiene una capacidad predictiva significativamente mejor que las demás puntuaciones del riesgo de hemorragia por lo que respecta al sangrado clínicamente trascendente y una capacidad predictiva similar respecto a la hemorragia mayor (45).

El sistema de puntuación SAME-TT₂R₂ (sexo, edad [superior o inferior a 60 años], antecedentes médicos [2 o más de los siguientes: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática o enfermedad renal], tratamiento [interacciones farmacológicas], tabaquismo, raza [no caucásica]) es útil para la toma de decisiones respecto a la anticoagulación oral. Los pacientes con una puntuación SAME-TT₂R₂ baja (0 a 1) suelen evolucionar

TABLA 5 Puntuación HAS-BLED para la predicción del riesgo de hemorragia

H	Hipertensión (<i>Hypertension</i>)	1
A	Función hepática o renal anormal (<i>Abnormal liver or renal function</i>)	1 punto cada una
S	Ictus (<i>Stroke</i>)	1
B	Sangrado (<i>Bleeding</i>)	1
L	INR lábil (<i>Labile INR</i>)	1
E	Ancianos (<i>Elderly</i>) (> 65 años)	1
D	Drogas, fármacos o alcohol (<i>Drugs or ETOH</i>)	1 punto cada uno

INR = índice normalizado internacional.

bien con el empleo de warfarina, mientras que los que tienen puntuaciones > 1 pueden obtener un beneficio con otras intervenciones adicionales o con el empleo de un anticoagulante oral directo (ACOD) para alcanzar un control aceptable de la anticoagulación (46). El desarrollo futuro de nuevas herramientas para la toma de decisión respecto al uso de anticoagulación en los pacientes o la ampliación de las ya existentes podrá ser útil y deberá tener en cuenta el riesgo de tromboembolismo en comparación con el de hemorragia, el uso de warfarina en comparación con el de los ACOD, y posiblemente también los tratamientos no farmacológicos, como los de exclusión de la OAI.

Se han evaluado diversos biomarcadores como factores predictivos del resultado clínico en los pacientes con FA. El fragmento de péptido natriurético tipo B aminoterminar y la troponina cardiaca de alta sensibilidad han mostrado una asociación independiente con el riesgo de ictus en la FA (47). Conjuntamente con la edad y los antecedentes clínicos, se ha descrito que esta combinación es superior a la puntuación CHA₂DS₂-VASc en la predicción de los resultados clínicos, y en particular del ictus (47). Se prevén nuevos avances en este campo.

DISPOSITIVOS DE SCREENING Y SUPERVISIÓN EN LA DETECCIÓN DE LA FA. Se recomienda aplicar un *screening* oportunista para la detección de la FA mediante la determinación del pulso o con una tira de ritmo de ECG en los pacientes de edad > 65 años (recomendación de clase I, nivel de evidencia [NdE]: B), y puede contemplarse el uso de un *screening* sistemático mediante ECG en los pacientes de edad >75 años o los que tienen un riesgo elevado de ictus (recomendación de clase IIb, NdE: B) (48). En los pacientes con un accidente isquémico transitorio (AIT) o un ictus isquémico, se recomienda un *screening* para detectar la FA mediante una monitorización del ECG de corta duración, seguido de una monitorización del ECG continua durante un mínimo de 72 horas (48). En los pacientes con ictus, debe considerarse la posible conveniencia de utilizar dispositivos de registro del ECG no invasivos o dispositivos implantables cardiacos para

documentar una posible FA silente. En los pacientes con un ictus criptogénico o un AIT, se obtiene un mayor rendimiento con el registro electrocardiográfico prolongado. La tasa de detección de una FA fue del 2,2% con un registro Holter de 24 h y del 7,4% con un dispositivo de registro de 1 semana, el 11,6% con 2 semanas, el 12,3% con 3 semanas y el 14,8% con 4 semanas (49). Las tasas de detección de una FA a los 3 años con un dispositivo cardiaco implantable fueron del 30,0% en comparación con el 3,0% del grupo control en el ensayo CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*) (50).

CARGA DE LA FA Y TROMBOEMBOLISMO. La carga de la FA más avanzada se asocia al tromboembolismo y a un peor pronóstico (37). En el estudio prospectivo observacional TRENDS (*Relationship Between Daily Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk*) de 2.486 pacientes con un dispositivo cardíaco (media de seguimiento de 1,4 años), hubo una tendencia a una tasa superior de tromboembolismo (2,4%/año) con una carga diaria de taquicardia auricular/FA ≥ 5,5 h, (*hazard ratio* [HR]: 2,2) en comparación con los pacientes sin esa carga (51). Los episodios de FA de > 24 h tuvieron una HR ajustada de 3,1 para el tromboembolismo en un registro prospectivo de 725 pacientes con marcapasos bicamerales (mediana de seguimiento de 22 meses) (52).

FA SUBCLÍNICA DETECTADA MEDIANTE DISPOSITIVOS ELÉCTRICOS CARDIACOS IMPLANTABLES. La detección de una FA asintomática en pacientes a los que se ha implantado un marcapasos, un desfibrilador o un registrador de bucle plantea la cuestión de cuál es la carga de FA que se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo. Los episodios de frecuencia auricular alta con una duración > 5 min se asocian a un riesgo de lesiones cerebrales isquémicas silentes, tanto en la población general como en los pacientes sin antecedentes previos de FA o ictus/AIT (53). En un total de 2.580 pacientes con marcapasos o desfibriladores que fueron objeto de una supervisión durante 3 meses, se detectó una taquiarritmia auricular subclínica en un 10,1% de los casos a los 3 meses y ello se asoció de manera independiente a un aumento de 2,5 veces en el riesgo de ictus isquémico o embolia sistémica (54). En otro estudio, la FA subclínica identificada mediante un dispositivo implantado se detectó con frecuencia en los pacientes de edad ≥ 65 años que acudían a consultas cardiovasculares o neurológicas (34,4%/año), si bien la detección no fue más frecuente en los pacientes con antecedentes previos de ictus (55). Dada la detección frecuente de una FA subclínica con la supervisión a largo plazo, los autores recomendaron precaución a la hora de dar por hecha la causalidad de la FA tras un ictus criptogénico (55). No obstante, Camm et al. (56) recomendaron que se contemplara la posible conveniencia de la anticoagulación en los hombres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y

en las mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 que no tenían antecedentes de ictus isquémico o de FA y no presentaban una FA clínica en el ECG de 12 derivaciones, en la tira de ritmo o el Holter, si los episodios de frecuencia auricular alta detectados por el dispositivo implantado superaban las 24 h. Para poder determinar si la anticoagulación es útil o no en los pacientes con una FA subclínica será preciso esperar a que finalicen los ensayos clínicos actualmente en marcha (ARTESiA [Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolicism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation] y NOAH-AF NET 6 [Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes] (57,58).

RELACION TEMPORAL DE LA MIOPATÍA AURICULAR Y LA FA CON EL TROMBOEMBOLISMO. Los datos obtenidos mediante dispositivos implantados en 20 pacientes con ictus isquémico o embolia sistémica en las poblaciones del estudio TRENDS pusieron de manifiesto que la mayoría de los episodios de ictus isquémico o de embolia sistémica no se producían en un momento próximo a episodios recientes de taquicardia auricular/FA (59), lo cual implica que la trombogénesis en los pacientes con dispositivos implantables puede depender de mecanismos distintos de la embolia cardíaca a causa de taquiarritmias auriculares. Es probable que el riesgo tromboembólico tenga relación con una interrelación compleja de la arritmia auricular, la miopatía auricular, la estasis, el daño o la disfunción del endotelio asociados a comorbilidades y la hemostasia anormal. Los episodios de frecuencia auricular alta pueden ser, en realidad, un marcador y no la causa de los eventos embólicos, y la estasis causada por la FA no es la única causa de la trombogénesis. En ensayos aleatorizados grandes, como el estudio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) y el estudio RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation) se ha descrito que el riesgo de tromboembolismo persistió incluso en los pacientes con FA que mantuvieron un ritmo sinusal, aunque es posible que esto pueda haberse debido en parte a la FA asintomática no detectada (60). Aunque hay una correlación independiente entre la fibrosis auricular y el ictus (61), continúa sin estar clara la contribución relativa que tiene la miopatía auricular en la trombogénesis. Estudios recientes han planteado la hipótesis de que la miopatía auricular subyacente que causa la FA puede afectar también al riesgo de trombosis al modular el flujo sanguíneo auricular y/o el perfil hemostático, de tal manera que se incrementa el riesgo tromboembólico incluso en ausencia de FA. Los esfuerzos por mejorar nuestro conocimiento del papel que desempeña la miopatía auricular en la trombogénesis podrían mejorar la estratificación del riesgo de ictus que actualmente se evalúa tan solo mediante factores de riesgo clínicos.

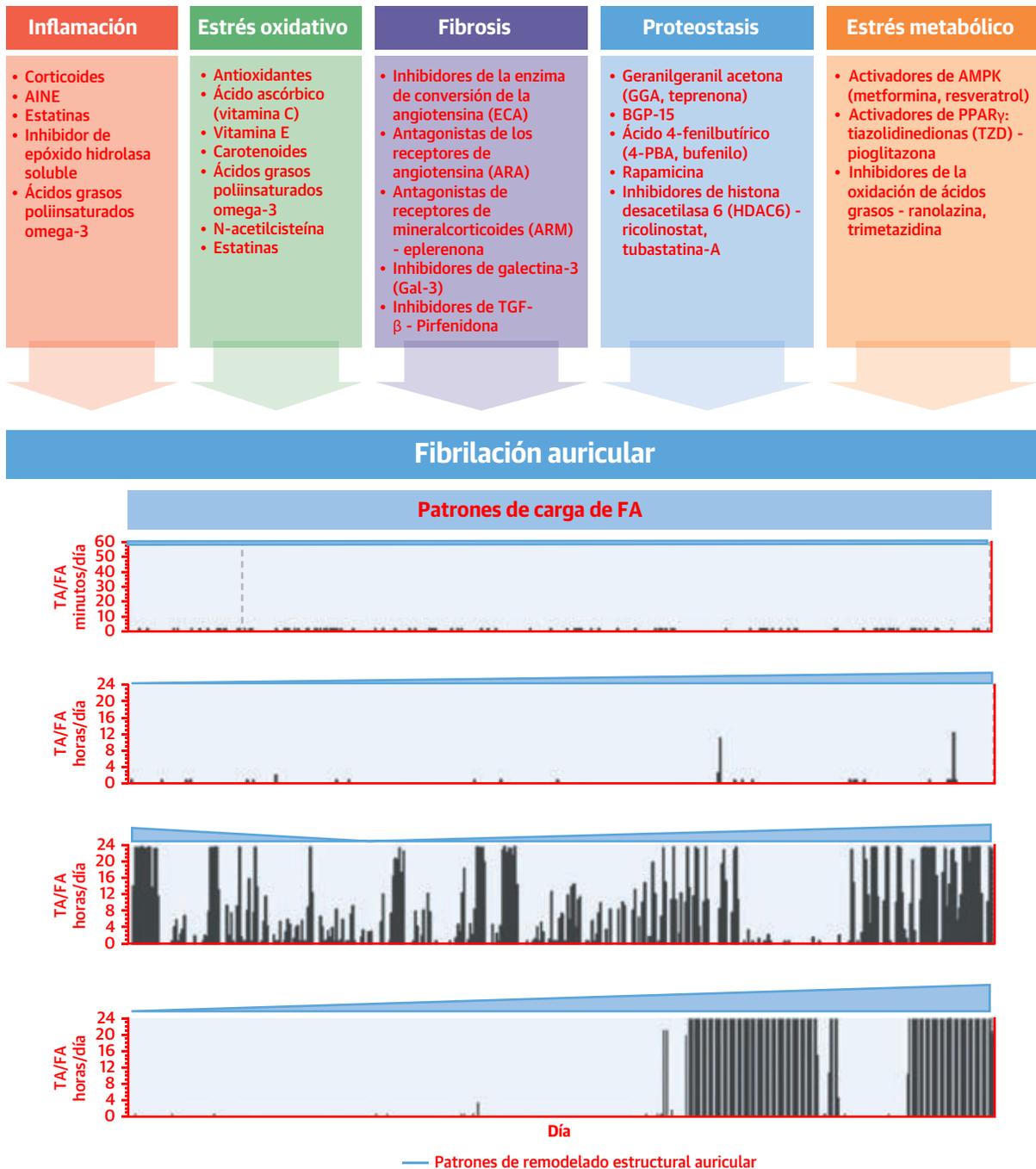
ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA FA

La prevención primaria de la FA, destinada a prevenir la aparición de la FA, se ha centrado fundamentalmente en revertir los factores de riesgo modificables para la FA (43). La prevención secundaria de la FA tiene como finalidad reducir la carga de la FA y prevenir la progresión de la FA a formas más persistentes del trastorno.

OBJETIVOS DE PREVENCIÓN DE LA FA EN FASES PRELIMINARES. Los objetivos de prevención de la FA en fases preliminares consisten en el uso de fármacos no destinados a los canales iónicos que aborden el sustrato auricular o los mecanismos específicos de la FA (62) (figura 4). Los estudios realizados se han centrado en los fármacos antiinflamatorios, los antioxidantes, los fármacos dirigidos al sistema renina-angiotensina-aldosterona y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Hasta la fecha, aunque los análisis retrospectivos y secundarios de los resultados de FA basados en estudios aleatorizados han mostrado unos datos iniciales prometedores, en general los pocos estudios controlados y aleatorizados llevados a cabo no han establecido indicaciones específicas de la FA para esos fármacos, aparte de los trastornos para los que se ha establecido ya su empleo. Las excepciones pueden ser el tratamiento con corticoides y el de estatinas, que han mostrado resultados prometedores en la prevención de la FA posoperatoria. La vitamina C (63) y los ácidos grasos omega-3 (64) han mostrado resultados diversos, y en el ensayo REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial), recientemente presentado, de una forma purificada de ácidos grasos omega-3, se observó una tasa más elevada de FA (65). La evidencia respecto a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina se limita a análisis de variables de valoración secundarias o análisis *post hoc*, y sugiere que estos fármacos pueden reducir la FA en los pacientes con insuficiencia cardíaca (66), disfunción VI (66), estado posinfarto de miocardio (67), hipertensión con hipertrofia VI (68) o factores de riesgo cardiovascular (69), aunque no se observaron diferencias en la FA en los estudios en los que se incluyó a pacientes con tan solo hipertensión (70,71). Se están estudiando otros tratamientos novedosos dirigidos a las vías preliminares en la producción de la FA, como la proteostasis, el estrés metabólico, la función mitocondrial y la fibrosis, en la mayor parte de los casos en modelos celulares o animales. En este momento, carecemos de datos en el ser humano.

MODIFICACIÓN DE ESTILO DE VIDA/FACTORES DE RIESGO. La inactividad física, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el estrés psicológico son factores que pueden contribuir a producir la FA. Aunque el ejercicio enérgico de alta intensidad a largo plazo, como

FIGURA 4 Vías preliminares abordables que predisponen a la FA y a la progresión de la FA y posibles fármacos candidatos

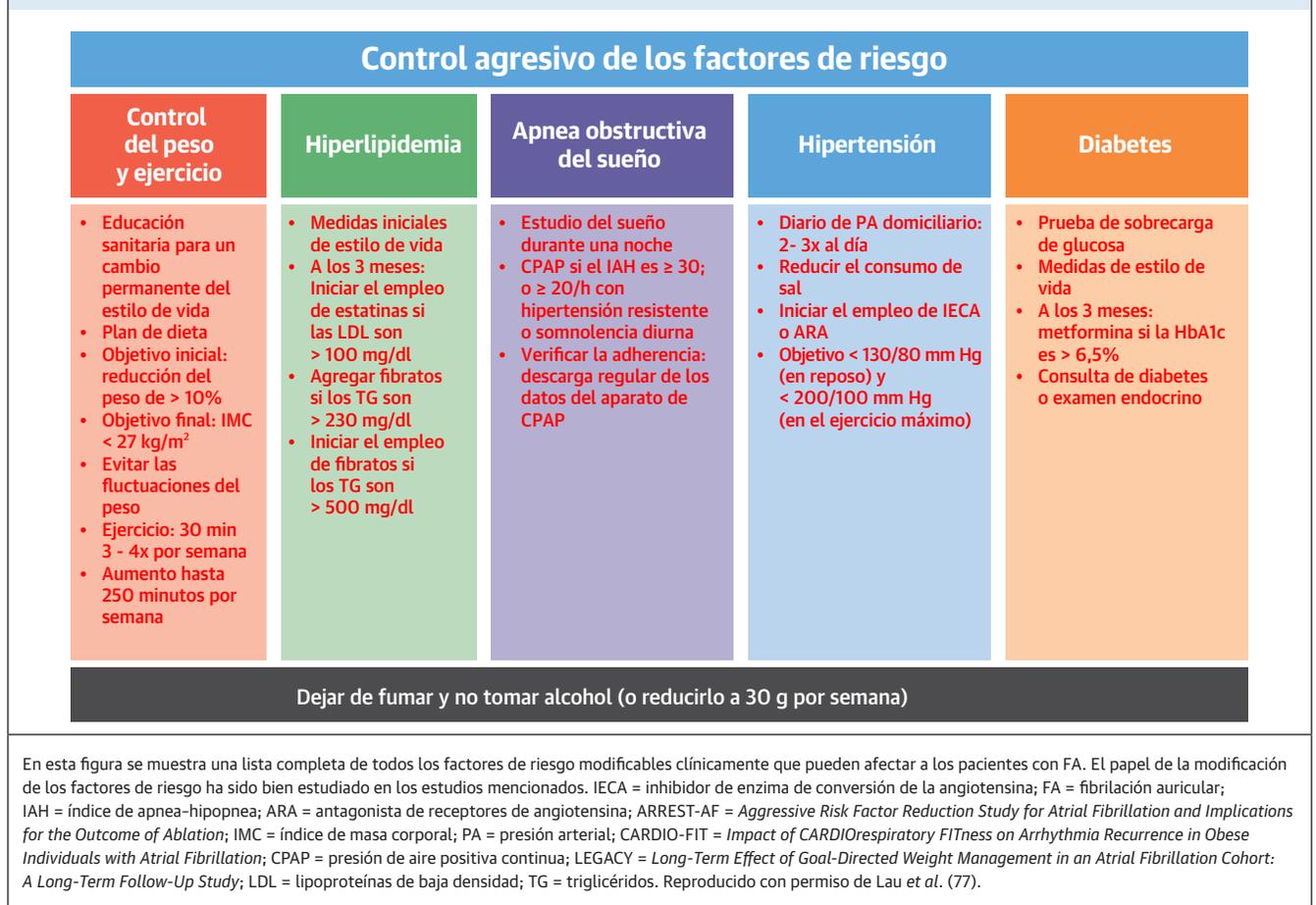


En esta figura se muestra una lista completa de las vías en las que se puede influir para una posible intervención terapéutica. Se presentan diversas estrategias con efectos a nivel molecular. FA = fibrilación auricular; AMPK = proteína cinasa activada por AMP; TA = taquiarritmia auricular; BGP-15 = O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)nicotínico amidoxima; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; PPAR = receptor activado por proliferador de peroxisoma; TGF = factor de crecimiento transformador.

el de los corredores de maratón o el de los practicantes de esquí nórdico campo a través, puede aumentar el riesgo de FA, debido presumiblemente al remodelado auricular, la presión AI elevada, la bradicardia sinusal y la

predisposición genética, el ejercicio moderado parece tener un efecto protector (72,73). Un programa de entrenamiento con una ganancia de ≥ 2 equivalentes metabólicos se asoció a una reducción del 10% en la FA por cada

FIGURA 5 Control de los factores de riesgo y modificación del estilo de vida en los ensayos clínicos LEGACY, ARREST-AF y CARDIO-FIT



equivalente metabólico ganado, lo cual resalta la importancia de la buena forma física cardiorrespiratoria y de los programas de entrenamiento como herramientas de prevención potentes (74). Los estudios de modificación de estilo de vida/factores de riesgo en la FA (LEGACY [*Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study*] [75], CARDIO-FIT [*Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation*] [74] y ARREST-AF [*Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation*] [76]), que incluyen la reducción del peso y el ejercicio, muestran reducciones muy significativas de la carga de FA (figura 5) (77). De igual modo, se ha sugerido que el yoga es una posible forma de reducir la aparición de la FA; el estudio *YOGA My Heart study* describió una menor carga de episodios de FA, tanto sintomáticos como asintomáticos (78). El consumo de sustancias puede ser un objetivo a abordar en la FA. Los estudios observacionales sugieren claramente una mayor prevalencia de la FA con el consumo de alcohol. En comparación con los individuos que no con-

sumen alcohol, cada bebida/día de consumo aumentó el riesgo de FA en un 8%, llegando hasta un 47% de aumento con 5 bebidas /día (79). Dado que se ha descrito un consumo de alcohol en más de un 50% de los estadounidenses (80), centrarse en el consumo de alcohol podría ser eficaz para reducir la carga de la FA en la población general. El tabaquismo se ha asociado a un riesgo de FA de un 32% a un 51% superior en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) (81) y en el estudio de Rotterdam (82). El estudio ARIC sugirió, además, una tendencia a una menor incidencia de FA al dejar de fumar. Sin embargo, la repercusión que tiene el abandono del tabaco en el riesgo de FA no se ha estudiado prospectivamente. La cafeína parece ser benigna en cantidades que no lleguen a varias tazas de café al día (83).

El estrés psicológico puede contribuir a producir la FA. La tensión, la ira y la hostilidad se asocian a un riesgo de FA un 24%, 20% y 30% superior (84). Reducir las emociones negativas y el estrés podría reducir el riesgo de FA, sobre todo en individuos de alto riesgo (85).

Aunque los factores de estilo de vida contribuyen claramente a la aparición de la FA, los métodos preventivos

al respecto son escasos. En el futuro, los métodos preventivos destinados a las personas de alto riesgo, así como los orientados a la población general, podrían reducir la carga de FA y deben constituir una prioridad.

RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE LA PREVENCIÓN. Dado que no se ha demostrado que los fármacos que abordan las fases preliminares del trastorno reviertan el sustrato de la FA, estos tratamientos no se recomiendan para la prevención secundaria de la FA si no hay al mismo tiempo otra indicación para ellos (43). Las guías de tratamiento de la FA recomiendan el empleo de un inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina o de un antagonista de receptores de angiotensina para la prevención primaria de la FA de nueva aparición como una medida razonable en los pacientes con insuficiencia cardíaca y una función ventricular reducida (recomendación de clase IIa, NdE: B) y afirman que puede considerarse su posible conveniencia en el contexto de la hipertensión (recomendación de clase IIb, NdE: B) (43). El tratamiento con estatinas se consideró también razonable para la prevención primaria de la FA posoperatoria tras la cirugía arterial coronaria (recomendación de clase IIb, NdE: B) (43). En cambio, las modificaciones del estilo de vida para abordar los factores de riesgo modificables para la FA continúan siendo posibles objetivos (86). Se recomienda la reducción del peso combinada con una modificación de factores de riesgo en los pacientes con sobrepeso u obesidad que tienen una FA (recomendación de clase I, NdE: B-R) (87).

FUTURO DE LAS POSIBLES DIANAS Y FÁRMACOS PARA LAS FASES PRELIMINARES DE LA FA. Continúan existiendo lagunas importantes en nuestro conocimiento de las conexiones genómicas, estructurales y electrofisiológicas que fomentan la aparición de la FA y su progresión, así como en cuanto a los mecanismos a través de los cuales las variantes genéticas causan la FA. La explosión de datos de genómica, transcriptómica y otras “ómicas” en la FA debe aprovecharse para proporcionar una elección más lógica de las dianas a estudiar en las fases preliminares y para facilitar una mejor estratificación de los fenotipos moleculares y clínicos de la FA que podrían conducir a tratamientos preventivos personalizados.

USO DE LA GENÉTICA PARA DIRIGIR EL TRATAMIENTO DE LA FA

“ABLATOGENÓMICA” DE LA FA. Dado que se ha mostrado una asociación intensa de la FA con más de 100 *loci* genéticos (23,88), un tratamiento personalizado basado en la genómica podría ser útil para orientar la terapia de la FA. Los resultados obtenidos respecto a los principales *loci* de riesgo de FA en los tratamientos de ablación han sido

diversos (89-91). Esta variabilidad resalta la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la FA, así como las dificultades de utilizar la información genética para estratificar los tratamientos de la FA. Sin embargo, los estudios basados en cohortes amplias de pacientes podrían aportar una base de evidencia más sólida para el futuro tratamiento de la FA basado en el genoma. Es posible que un subestudio de genética del ensayo CABANA (*Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation*) aporte otra cohorte amplia a estudiar.

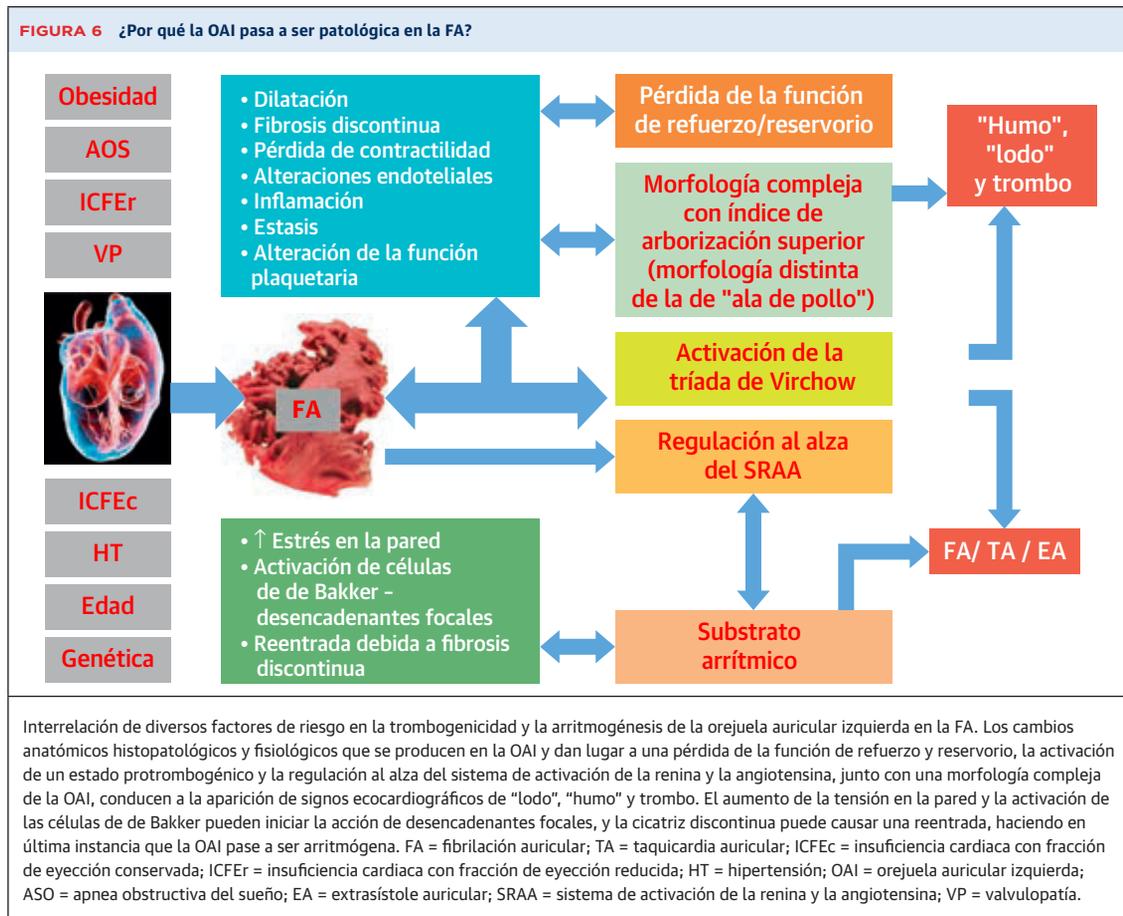
POTENCIAL DE LA TERAPIA GÉNICA EN LA FA. Con los avances continuados que se están produciendo en la transferencia génica, la administración con vectores y la selección de genes diana en la FA, cabe prever que la terapia génica pueda afectar al tratamiento de la FA en el futuro. La electroporación no se ha aplicado todavía a la administración de genes en la FA, si bien se está estudiando para la ablación de la FA. La pintura génica epicárdica, que es un nuevo método de administración con vectores, podría ser apropiada para el tratamiento de la FA posoperatoria aplicado a las VVPP (92). Aunque continúa habiendo dificultades importantes, es posible que la FA posoperatoria sea el primer campo en el que se centre la aplicación de la terapia génica de la FA. Este campo en continua evolución seguirá beneficiándose del rápido avance de los descubrimientos que están identificando nuevas dianas moleculares en la FA.

TRATAMIENTO

Tras la evaluación inicial de los pacientes con FA, es necesario desarrollar estrategias de tratamiento con 2 objetivos principales: 1) prevenir el tromboembolismo y 2) controlar los síntomas mediante una estrategia de control del ritmo o de control de la frecuencia.

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO Y EL ICTUS. La OAI es la localización más frecuente de la formación del trombo y la posterior tromboembolización sistémica en los pacientes con FA. Continúa sin estar claro por qué la OAI pasa a ser trombógena y arritmógena. Una interacción completa de diversos factores fisiopatológicos podría afectar a la OAI en la FA (figura 6).

PREVENCIÓN DEL ICTUS, ANTICOAGULACIÓN ORAL Y ESTRATEGIAS DE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA. La terapia de anticoagulación oral (TAO) (antagonistas de la vitamina K [AVK] o ACOD) continúa siendo el tratamiento de primera línea para la prevención del ictus en la FA (43,48). Las puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc son los 2 modelos de estratificación del riesgo de ictus más comúnmente utilizados en los pacientes con FA no valvular. Las guías actuales recomiendan el empleo de anticoagulación oral cuando la puntuación CHA₂DS₂-VASc



es ≥ 2 . La evidencia más reciente pone de manifiesto que se obtiene un beneficio iniciando la anticoagulación incluso si hay tan solo 1 factor de riesgo para el ictus, es decir, en los hombres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1 y en las mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 2 (93,94).

En ensayos clínicos anteriores se evaluó el uso de tratamientos antiagregantes plaquetarios para la prevención del ictus en la FA. En un metanálisis, el ácido acetilsalicílico (AAS), en comparación con el placebo, se asoció a una reducción del riesgo del 19% en la prevención primaria del ictus (95). El estudio ACTIVE-W (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*) y el estudio ACTIVE-A pusieron de manifiesto que el empleo de warfarina en dosis ajustadas es superior al tratamiento con clopidogrel más AAS, y que la combinación de clopidogrel y AAS es superior al empleo de AAS solo para la prevención del ictus (96,97). El tratamiento con tan solo AAS se emplea a menudo para los pacientes con un riesgo de ictus bajo, es decir los hombres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 y las mujeres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1.

El riesgo de hemorragia continúa siendo una limitación importante en el uso de todas las formas de TAO. Un

metanálisis de los ensayos importantes puso de manifiesto que los ACOD obtenían resultados superiores a los de la warfarina por lo que respecta a la reducción al mínimo del tromboembolismo sistémico, la mortalidad y la hemorragia intracraneal, con un riesgo ligeramente superior de hemorragia gastrointestinal (GI) (98). Un total del 50% de los pacientes en los que hay indicaciones para el uso de una TAO no la reciben a causa de una hemorragia GI (99). En un estudio para determinar si la TAO podía prevenir o no el tromboembolismo sistémico importante en pacientes no aptos para el tratamiento con AVK (100), un porcentaje significativo de pacientes presentó una recidiva de una hemorragia mayor durante el empleo de los ACOD. El empleo de ocreotída se asoció a una ausencia de recidiva de la hemorragia GI en el 70% de los pacientes que continuaron con la TAO a pesar de los antecedentes de hemorragia GI durante el empleo de la TAO (101). Esta estrategia podría ser útil en los pacientes con un riesgo de hemorragia alto, como tratamiento puente para una estrategia más definitiva de exclusión de la OAI. La anticoagulación empírica después de un ictus criptogénico no se recomienda, a pesar de que en un porcentaje significativo de los pacientes se identificará finalmente una FA (102). Las versiones más recientes de las guías de

Europa y Estados Unidos indican una preferencia por los ACOD si no hay contraindicaciones para su uso (recomendación de clase Ia). El uso de AAS en los pacientes de riesgo bajo no se recomienda en las guías.

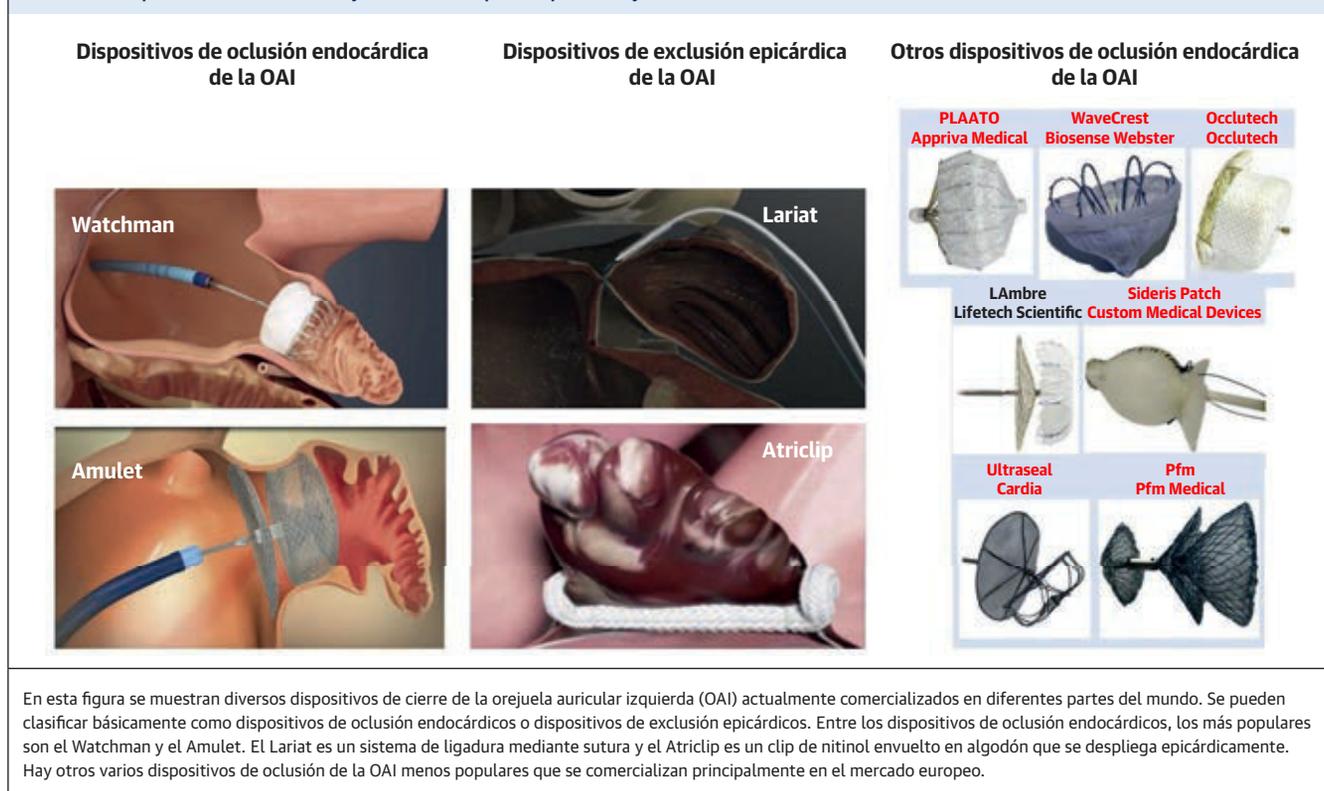
Hay diversas circunstancias especiales que deben mencionarse a la hora de analizar el uso de anticoagulación en la FA:

1. Cada vez es mayor la evidencia que sugiere que no es necesario retirar la anticoagulación con warfarina o con ACOD para llevar a cabo una ablación percutánea de la FA (103,104).
2. En los pacientes con FA a los que se practica una ICP, la terapia triple con AAS, inhibidores de P2Y₁₂ y anticoagulación se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia (105). En los pacientes tratados con anticoagulación y a los que se practica una ICP, el empleo de clopidogrel sin AAS se asoció a una reducción del riesgo de hemorragia, sin que hubiera un aumento de los eventos trombóticos (106). Recientemente, el ensayo PIONEER AF (*Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI*) ha mostrado que el empleo de rivaroxabán en dosis bajas + inhibidores de P2Y₁₂ o el de rivaroxabán en dosis muy bajas junto con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble se asoció a un riesgo de hemorragia inferior al observado con la terapia triple (107).
3. La interrupción del tratamiento con anticoagulación oral en el periodo perioperatorio en la cirugía no cardíaca debe individualizarse en función del riesgo de trombosis y de hemorragia. En los pacientes con un riesgo trombótico elevado (por ejemplo, presencia de válvulas protésicas mecánicas), se recomienda un tratamiento puente (43), pero en los pacientes de riesgo inferior, los periodos breves de ausencia de retirada de la anticoagulación parecen seguros, según lo indicado por el estudio BRIDGE (*Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery*) (108) y el estudio BRUISE CONTROL-2 (*A randomized controlled trial of continued versus interrupted direct oral anti-coagulant at the time of device surgery*) (109). En los pacientes que han sufrido una hemorragia intracraneal durante el empleo de la TAO, no está claro cuál es el momento óptimo para reanudarla (110). Sin embargo, un reciente registro observacional amplio ha puesto de manifiesto que la reintroducción de la TAO se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa y de los ictus isquémicos (111). En los pacientes con FA que presentan un ictus embólico, la TAO puede reanudarse ya a las 24 a 48 h, o después de 1 a 2 semanas, según cuál sea el tamaño del infarto (112). Con la disponibilidad de los dispositivos de cierre de la OAI, esta población de pacientes será tratada de manera diferente y los datos existentes continuarán evolucionando.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA EN LOS PACIENTES A LOS QUE SE ADMINISTRA UNA TAO. Una vez alcanzada la hemostasia, a los pacientes tratados con AVK se les puede administrar concentrado de complejo de protrombina, plasma fresco congelado, vitamina K o una combinación de ellos, en función de la situación clínica concreta. Por lo que respecta a los ACOD, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ha autorizado recientemente 2 fármacos para revertir sus efectos: el idarucizumab, un anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán y se excreta por vía renal, y el andexanet, que es un derivado recombinante modificado del factor Xa que actúa como receptor señuelo con una afinidad superior por los inhibidores de Xa, incluidos el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, y se une al fármaco preferentemente en el sistema vascular (113).

CIERRE DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA. El uso de técnicas de cierre de la OAI endocárdicas y epicárdicas a través de catéteres percutáneos está aumentando (figura 7). Entre los dispositivos de oclusión endocárdicos se encuentran el WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, Estados Unidos), el Amplatzer Cardiac Plug/Amulet (Abbott, Golden Valley, Minnesota, Estados Unidos) y otros muchos dispositivos de oclusión que se emplean en diferentes partes del mundo. En pacientes con FA no valvular aptos para el empleo de warfarina, el estudio PROTECT-AF (*WATCHMAN left atrial appendage system for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) y el estudio PREVAIL-AF (*Prospective Randomized Evaluation of Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy*) mostraron una ventaja acumulada de la oclusión de la OAI respecto al empleo de warfarina por lo que respecta a la combinación de hemorragias mayores y muertes (114,115). La ligadura con sutura de Lariat (SentreHEART Inc., Redwood City, California, Estados Unidos), que se emplea clínicamente tras una autorización rápida de precomercialización 501K para el cierre tisular, requiere un abordaje endocárdico transeptal y epicárdico. Aunque hubo una preocupación inicial respecto a su seguridad, la intervención de Lariat obtuvo unos resultados similares a los del dispositivo WATCHMAN con el empleo de una aguja de micropunción para el acceso pericárdico, un drenaje periintervención y colchicina (116). El Atriclip, un dispositivo de cierre quirúrgico epicárdico, se emplea tanto en intervenciones de cirugía abierta como en operaciones mínimamente invasivas, con buenos resultados de seguridad y de eficacia del cierre (117). La exclusión mediante abordaje epicárdico de Lariat aísla eléctricamente la OAI, y podría reducir la carga de FA y mejorar la modulación neurohormonal (118) y las funciones de reservorio y de conducto de la AI (119,120). En el ensayo clínico aMAZE

FIGURA 7 Dispositivos de cierre de la orejuela auricular izquierda epicárdicos y endocárdicos



(*LAA Ligation Adjunctive to PVI for Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation*; NCT02513797) se está evaluando actualmente el papel adyuvante de la ligadura de la OAI en la ablación de la FA para la FA no paroxística tras los resultados prometedores obtenidos en el registro LAALA-AF (*Left Atrial Appendage Ligation and Ablation for Persistent Atrial Fibrillation*) (121).

La selección de los pacientes para el cierre de la OAI no está clara con la evidencia actualmente existente. En los únicos ensayos clínicos aleatorizados existentes sobre el cierre de la OAI se incluyó a pacientes que podían tolerar una anticoagulación. En los pacientes de la práctica clínica real que requieren un cierre de la OAI hay un riesgo elevado de hemorragia al utilizar ACO o existen contraindicaciones para hacerlo. Más recientemente, los datos de estudios observacionales como el estudio EWOLUTION (*Evaluating Real-Life Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology*), el *Multicenter Canadian Trial* y el registro ASAP (*ASA Plavix Feasibility Study with WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology*) han incluido a pacientes que tenían contraindicaciones para el uso de la anticoagulación. Algunas estrategias, como el tratamiento puente con octreótida (101), un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble más corto, el uso de ACOD en dosis bajas o las pautas de antiagregación

plaquetaria con un solo fármaco, parecen prometedoras en los pacientes que requieren una anticoagulación tras el cierre de la OAI pero no pueden tolerarla como consecuencia del riesgo elevado de hemorragia. Con el acceso autorizado a los dispositivos de cierre de la OAI, la inclusión en ensayos aleatorizados para evaluar su eficacia en pacientes en los que hay una contraindicación para los ACO resultaría difícil, como se está evidenciando en el estudio ASAP-TOO (*Assessment of Watchman Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation*) actualmente en marcha. En la actualidad, el papel de los ACOD en comparación con el cierre de la OAI continúa siendo claro, pero es una cuestión que se está abordando en ensayos clínicos que se están llevando a cabo (PRAGUE-17 [*Left Atrial Appendage Closure vs. Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation*]; NCT02426944).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS. Un nuevo examen del control de la frecuencia frente al control del ritmo. En dos grandes ensayos aleatorizados, el estudio AFFIRM (122) y el estudio RACE (60), se han evaluado específicamente los resultados del control de la frecuencia en comparación con los del control del ritmo en pacientes con FA. En el estudio AFFIRM (n = 4.060, FA recurrente) se observó una tendencia a la disminución de la variable de valoración de mortalidad por cualquier causa en el grupo de control de la frecuencia (HR: 0,87; p = 0,08), mientras

que no hubo diferencias en cuanto a la muerte de causa cardíaca, la muerte por arritmia o el ictus entre los dos grupos. Un análisis posterior sugirió que todo posible efecto beneficioso de los fármacos antiarrítmicos (FAA) podría verse contrarrestado por sus efectos adversos, de tal manera que si se dispusiera de un método eficaz para mantener el ritmo sinusal con menos efectos adversos, su uso podría resultar beneficioso. En el estudio RACE (n = 522, FA persistente) se observó también una tendencia a un menor riesgo con el control de la frecuencia para la variable de valoración principal formada por la muerte de causa cardiovascular, el ingreso por insuficiencia cardíaca, los eventos tromboembólicos, la hemorragia grave, el implante de un marcapasos o los efectos secundarios graves de los FAA, con una HR de 0,73 (p = 0,11), lo cual indicaba una reducción del 27% en el riesgo de eventos (60); la calidad de vida fue similar (123). La limitación fundamental de estos ensayos está en que los grupos de control del ritmo alcanzaron un control del ritmo bajo en el seguimiento y hubo una proporción elevada de pacientes de los grupos de control de la frecuencia en los que se produjo un ritmo sinusal, lo cual introduce una confusión en la interpretación de los resultados. Ambos ensayos se llevaron a cabo antes de que el AVP pasara a ser una estrategia estándar para abordar la FA, e incluyeron a sujetos de edad relativamente avanzada (media de edad de 70 y 68 años, respectivamente). Algunos subgrupos de pacientes (por ejemplo, los de menor edad, los muy sintomáticos o los que presentan una insuficiencia cardíaca) pueden obtener un beneficio con el control del ritmo como tratamiento puente a la terapia de ablación definitiva. En cambio, podría ser razonable una estrategia de control de la frecuencia en los pacientes de edad significativamente superior y frágiles, sobre todo si están asintomáticos y tienen una función VI normal.

La terapia de ablación percutánea para el control del ritmo puede permitir una interrupción de la TAO y/o de los FAA en algunos pacientes seleccionados. En el ensayo CABANA se asignó aleatoriamente a los pacientes una ablación percutánea o un tratamiento con FAA, y no se demostraron diferencias significativas en la variable de valoración principal formada por la mortalidad por cualquier causa, el ictus invalidante, la hemorragia grave y el paro cardíaco durante un seguimiento de 5 años en un análisis por intención de tratar. La variable de valoración secundaria consistente en la muerte y la hospitalización de causa cardiovascular se redujo de forma significativa en el grupo de ablación (51,7% frente a 58,1%), debido principalmente a una menor incidencia de hospitalizaciones para el ajuste de la pauta de tratamiento con FAA, por toxicidad o para el implante de marcapasos (124).

ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA FRECUENCIA. La elección del tratamiento para el control de la frecuencia

se basa habitualmente en el estado hemodinámico, el tiempo de evolución de la FA, el grado de sintomatología existente, la presencia de insuficiencia cardíaca y otras enfermedades subyacentes (43).

Los betabloqueantes se emplean con frecuencia, con una buena eficacia y un perfil de riesgo favorable, seguidos de los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, la digoxina y la amiodarona. La administración intravenosa de betabloqueantes o de calcioantagonistas no dihidropiridínicos es sumamente eficaz en los pacientes con síntomas agudos si no hay una preexcitación.

FÁRMACOS PARA EL CONTROL DE LA FRECUENCIA.

El tratamiento de control de la frecuencia debe elegirse y ajustarse de forma individualizada, en función de la fracción de eyección VI y de las comorbilidades. Tras el inicio del tratamiento, se recomienda un seguimiento continuado para optimizar la pauta de medicación e interrumpir o ajustar el tratamiento en función de los efectos secundarios, en caso necesario.

Los *betabloqueantes* son los fármacos utilizados con más frecuencia para el control de la frecuencia (122). En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el carvedilol fue más eficaz para el control de la frecuencia cuando se utilizó en combinación con digoxina, y se asoció a una mejora de la puntuación sintomática y de la función del VI.

Los *calcioantagonistas no dihidropiridínicos*, como el diltiazem y el verapamilo, son eficaces en el tratamiento tanto agudo como crónico de la FA. Estos fármacos proporcionan un control inmediato de la frecuencia en el contexto agudo, reducen la frecuencia cardíaca en reposo y en esfuerzo, y mejoran la tolerancia al ejercicio con el uso crónico. A menudo se emplean de forma combinada con betabloqueantes, pero debe evitarse su empleo en pacientes con insuficiencia cardíaca y con presencia de una preexcitación manifiesta.

La *digoxina* se utiliza a menudo como tratamiento crónico de segunda línea, para reducir la frecuencia ventricular, si bien su efecto es lento, y resulta ineficaz para controlar la frecuencia durante el ejercicio. El uso de digoxina se recomienda principalmente en combinación con betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos para mejorar el control de la frecuencia ventricular durante el ejercicio. Se recomienda determinar las concentraciones de digoxina y ajustar la dosis, sobre todo en los pacientes ancianos y los que presentan una disfunción renal. Un amplio metanálisis reciente del uso de digoxina en pacientes con FA ha puesto de manifiesto que el aumento de las concentraciones de digital en suero se asocia a arritmias y a un aumento de la mortalidad (125).

El objetivo de frecuencia cardíaca para el control de la frecuencia suele ser de ≤ 80 latidos/min en reposo y ≤ 110 latidos/min durante el ejercicio (122). Sin embar-

go, el ensayo RACE-II, en el que se incluyó a 614 pacientes con FA permanente y una función VI en su mayor parte normal, sugirió que un control poco estricto de la frecuencia, con una frecuencia cardíaca en reposo < 110 latidos/min es no inferior a un control estricto, por lo que respecta a la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, el ictus, la embolia sistémica, la hemorragia y los eventos arrítmicos con peligro para la vida (126). La guía actual del *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y la *Heart Rhythm Society* sugiere que un control poco estricto de la frecuencia cardíaca es razonable en los pacientes con una FA asintomática que tienen una función VI conservada (recomendación de clase IIb, NdE: B) (43).

ABLACIÓN DEL NÓDULO AURICULOVENTRICULAR.

Puede contemplarse la posible conveniencia de una ablación del nódulo auriculoventricular (AV) para la miocardiopatía inducida por la taquicardia cuando no se consigue un control de la frecuencia o del ritmo con el empleo de tratamiento médico. La ablación del nódulo AV proporciona una mejora de los síntomas, la calidad de vida y el uso de recursos de asistencia sanitaria, pero no obvia la necesidad de anticoagulación, comporta una dependencia obligada de un marcapasos y, en una parte de los pacientes, una estimulación ventricular derecha puede causar una miocardiopatía inducida por ella. En los pacientes con una reducción grave de la fracción de eyección VI, está indicado el implante de un sistema de terapia de resincronización cardíaca junto con una ablación del nódulo AV (127). De igual modo, en los pacientes con antecedentes previos de implante de un marcapasos, ablación del nódulo AV, estimulación ventricular derecha, disfunción VI y síntomas moderados o graves de insuficiencia cardíaca, podría ser razonable pasar a una terapia de resincronización cardíaca. Sin embargo, la ablación del nódulo AV con estimulación biventricular no fue superior al AVP para reducir los síntomas en los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$). El ensayo CASTLE-AF (*Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment in Patients with LV Dysfunction and AF*) puso de manifiesto un beneficio en cuanto a mortalidad con el control del ritmo basado en una ablación percutánea (128), con una frecuencia significativamente inferior de la variable de valoración principal combinada formada por la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, en comparación con el grupo de tratamiento médico (44,6% frente a 28,5%; HR: 0,62; $p = 0,007$).

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE CONTROL DEL RITMO. Cuando se administran de forma temprana y en dosis apropiadas, los FAA aumentan la probabilidad de una conversión a ritmo sinusal hasta el 90% (129). Los

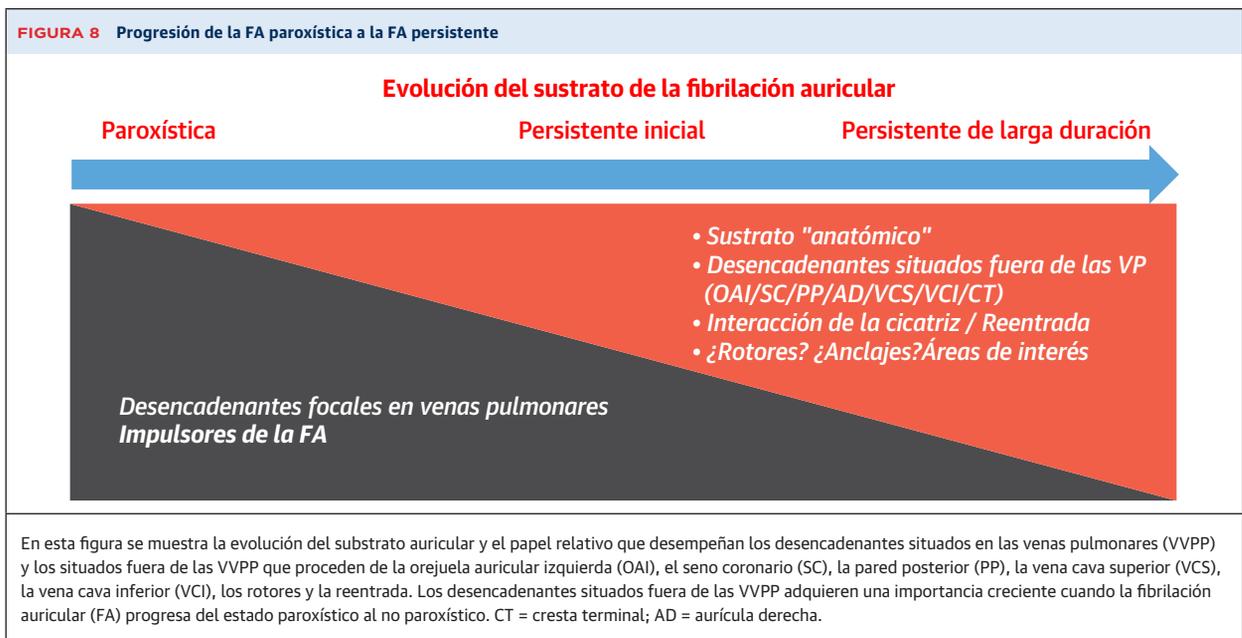
FAA actúan sobre los canales iónicos cardíacos modificando su estructura, su dinámica o el proceso de apertura y cierre, a través de la alteración de la excitabilidad, el período refractario efectivo, la conducción o una automaticidad anormal. Los FAA comúnmente utilizados se basan en la clasificación de Singh Vaughan.

La elección de los fármacos antiarrítmicos a utilizar para el tratamiento de la FA a largo plazo se basa en la cardiopatía subyacente, las propiedades de los fármacos y los perfiles de efectos secundarios, y en su seguridad en presencia de una cardiopatía estructural. Tan solo con la amiodarona y la dofetilida se ha mostrado que no se produce un aumento de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (130,131).

- *Corazón estructuralmente normal:* flecainida, propafenona, sotalol, dofetilida, dronedarona, amiodarona (segunda línea).
- *Enfermedad arterial coronaria:* sotalol (primera línea, actividad betabloqueante), dofetilida, dronedarona, amiodarona (segunda línea).
- *Insuficiencia cardíaca congestiva:* amiodarona, dofetilida.
- *Hipertensión sin hipertrofia VI grave:* flecainida y propafenona (primera línea, no prolongan el intervalo QTc), amiodarona, dofetilida o sotalol (segunda línea).
- *Hipertrofia VI grave (> 15 mm):* generalmente debe evitarse el uso de flecainida, propafenona, dofetilida y sotalol.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS DE CONTROL DEL RITMO: TRATAMIENTO DE ABLACIÓN. El substrato de la FA puede evolucionar con una progresión de una FA paroxística a una FA más persistente (figura 8). Por consiguiente, se han utilizado diferentes técnicas de ablación para los distintos tipos de FA.

ABLACIÓN EN LA FA PAROXÍSTICA. Se recomienda la ablación percutánea para la FA paroxística sintomática si la FA es refractaria o hay una intolerancia como mínimo a 1 FAA de clase I o III (recomendación de clase I, NdE: A) y su uso es razonable antes del inicio de un tratamiento antiarrítmico con un FAA de clase I o III (recomendación de clase IIa, NdE: B-R) (132). En la FA paroxística, el aislamiento eléctrico de las VVPP es la piedra angular de la técnica de ablación, al crear lesiones circulares alrededor del antro de las VVPP derechas e izquierdas. Para conseguir un aislamiento eléctrico se requiere, como mínimo, una evaluación y demostración del bloqueo de la entrada y salida de las VVPP (recomendación de clase I, NdE: B-R). Es razonable una vigilancia de una posible reconexión de las VVPP durante 20 min después del aislamiento inicial de las VVPP (recomendación de clase IIa, NdE: B-R). Puede contemplarse la posible conveniencia de una administración de adenosina 20 min después del AVP inicial

FIGURA 8 Progresión de la FA paroxística a la FA persistente

con el empleo de radiofrecuencia (RF), con una nueva ablación si se produce una reconexión de las VVPP (recomendación de clase IIb, NdE: B-R), el uso de una estrategia de ablación de captura de la estimulación (estimulación a lo largo de la línea de ablación) (10 mA a los 2 ms) (recomendación de clase IIb, NdE: B-R), y la demostración del bloqueo de la salida (recomendación de clase IIb, NdE: B-NR) (61) para mejorar el éxito del AVP mediante RF.

DIFERENCIAS DE RESULTADOS CON DIVERSOS SISTEMAS DE ABLACIÓN. La ablación mediante RF y la crioablación son los 2 métodos más comúnmente utilizados para la ablación de la FA. La crioablación es comparable a la ablación de RF en cuanto a los criterios principales de eficacia y de seguridad, pero está limitada al AVP (133). El AVP con el empleo del sistema de ablación endoscópica (SAE) con láser mediante balón HeartLight (CardioFocus, Marlborough, Massachusetts, Estados Unidos) es una técnica más reciente con la que se han descrito unas características de seguridad y eficacia similares a las de la ablación de RF, con una mayor durabilidad del AVP (134). Las modificaciones introducidas en el balón han mejorado la distensibilidad, han producido un arco de ablación mucho más amplio y han mejorado el tiempo de intervención y la eficacia (132). En la actualidad se dispone de otros varios nuevos sistemas de ablación.

DURABILIDAD DEL AVP. La obtención de un AVP duradero depende de una ablación que abarque todo el grosor y en la que no haya brechas. Los estudios realizados indican que cuando las brechas superan los 10 mm, aumentan las recidivas de la FA. La percepción de la fuerza mejora la eficacia del AVP cuando la ablación se realiza

con la fuerza de contacto óptima. El estudio SMART AF (*THERMOCOOL SMARTTOUCH Catheter for the Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation*) y el estudio TOCCAS-TAR (*TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation*) demostraron que la ablación realizada con la fuerza óptima (cuando $\geq 90\%$ de las lesiones eran de > 10 g) y en la que el tiempo con la fuerza de contacto superaba el 80% mejoraba los porcentajes de éxito. También se ha observado que la anestesia general, la ventilación por chorro ("jet ventilation"), las guías dirigibles y el retoque de la ablación con exposición a adenosina son útiles para mejorar la durabilidad del AVP mediante RF. El índice de ablación (IA) es un nuevo marcador de la calidad de la lesión que utiliza los parámetros de fuerza de contacto, tiempo y potencia de forma ponderada; un IA óptimo puede estar correlacionado con un mayor porcentaje de éxitos (objetivo de IA de 400 en la pared posterior y de 550 en la pared anterior) (135).

ZONAS DE BAJO VOLTAJE Y PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA SIN FA DESPUÉS DEL AVP. Se observan con frecuencia zonas de bajo voltaje (ZBV) con una amplitud del electrograma de $< 0,5$ mV en los pacientes con FA, y ello puede predecir la recidiva de la FA después de una ablación percutánea. Se identificaron factores predictivos del sustrato de la AI y se desarrolló la puntuación de riesgo DR-FLASH (basada en la presencia de diabetes mellitus, disfunción renal, forma persistente de FA, diámetro de la AI > 45 mm, edad > 65 años, sexo femenino e hipertensión). La puntuación DR-FLASH puede ser útil para identificar a los pacientes que pueden requerir una modificación amplia del sustrato en vez de tan solo un AVP (136).

ABLACIÓN EN LA FA NO PAROXÍSTICA

COMPLEJIDAD DE LA PLANIFICACIÓN DE LA ABLACIÓN. Aunque se ha observado que el AVP es una técnica de ablación muy eficaz en los pacientes con FA paroxística, los pacientes con una FA persistente y de larga evolución requieren a menudo una ablación de desencadenantes no situados en las VVPP.

EL EFECTO DE LA CICATRIZ EN LA AI. El ensayo DE-CAAF (*Delayed-Enhancement MRI [DE-MRI] Determinant of Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation*) ha puesto de manifiesto una frecuencia elevada de recidivas tras la ablación de la FA en los pacientes con un aumento de la cicatrización en la AI (137). Es probable que un sustrato avanzado con una cicatrización notable tenga una supervivencia sin FA baja después de una ablación de la FA.

EVOLUCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE ABLACIÓN: ESTRATEGIAS DE AVP SOLO FRENTE A ESTRATEGIAS DE AVP PLUS. En pacientes con FA persistente, el ensayo STAR AF II (*Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation*) no observó una reducción de la frecuencia de la FA recurrente al realizar una ablación lineal o una ablación de electrogramas fraccionados complejos además del AVP (138).

¿CUÁLES DE LAS ESTRATEGIAS DE AVP PLUS TIENEN UN EFECTO REAL Y RELEVANTE?. Desencadenantes focales no ubicados en las VVPP. Los desencadenantes auriculares no situados en las VVPP pueden estar en la pared posterior de la AI, la vena cava superior (VCS), incluida la VCS izquierda persistente, la vena cava inferior, la cresta terminal, la fosa oval, el seno coronario, detrás de la válvula de Eustaquio, a lo largo de la vena o el ligamento de Marshall y en una posición adyacente a los anillos de la válvula AV. Además, puede haber circuitos de reentrada que mantengan la FA situados dentro de la aurícula derecha o izquierda. La administración de isoproterenol en dosis crecientes de hasta 20 µg/min y/o la cardioversión de la FA inducida o espontánea pueden facilitar la identificación de desencadenantes situados en las VVPP o fuera de ellas (139). La ablación de la vena de Marshall puede realizarse con RF o a través de una inyección retrógrada de etanol.

Electrogramas auriculares fraccionados complejos. Los datos disponibles sobre la ablación de electrogramas auriculares fraccionados complejos (CFAE) son contradictorios (140,141) y ello podría deberse a que los CFAE son indicadores inespecíficos de las localizaciones diana, a que la definición de los CFAE no está estandarizada y es subjetiva, y a que la contribución de los CFAE al control del ritmo continúa sin estar clara.

Ablación lineal empírica. Las localizaciones más frecuentes para la ablación lineal son el "techo" de la AI que

conecta las caras superiores de las lesiones de AVP superiores izquierda y derecha, la región de tejido situada entre la válvula mitral y la VVPP inferior izquierda (el istmo mitral) y por delante de la línea de techo cerca de la lesión circular izquierda o derecha y el anillo mitral. Aunque esta técnica produjo una mejoría significativa de los porcentajes de éxito si se combinaba con el AVP, en comparación con el AVP solo en los pacientes con una FA paroxística resistente al tratamiento farmacológico (142), su papel continúa siendo controvertido en los pacientes con una FA no paroxística (143). Las líneas empíricas son con frecuencia proarrítmicas, ya que la mayor parte de ellas son incompletas y tienen brechas anchas, que hacen que la taquicardia de reentrada intraauricular tras la ablación de la FA sea un problema importante.

Exclusión de la OAI y otras estrategias. Se ha observado que la OAI es un origen importante de desencadenantes de FA y de reentradas. El abordaje de la OAI de forma endocárdica o epicárdica y su aislamiento respecto a la AI puede ser útil como elemento adyuvante al AVP y a otras estrategias de ablación, pero será preciso evaluar su efecto sobre el tromboembolismo. Se ha descrito que el aislamiento de la OAI (ensayo BELIEF [*Effect of Empirical Left Atrial Appendage Isolation on Long-term Procedure Outcome in Patients with Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation*]) y la exclusión de la OAI (Registro LAALA AF) proporcionan una mejora de los porcentajes de éxito de la ablación de la FA no paroxística (121,144). El ensayo aMAZE (*Percutaneous alternative to the Maze procedure for the treatment of persistent or long-standing persistent atrial fibrillation*) actualmente en marcha tiene como objetivo evaluar el beneficio que aporta la exclusión epicárdica de la OAI mediante ligadura con sutura en la ablación de la FA no paroxística (145).

ABLACIÓN CON PERCEPCIÓN DE LA FUERZA DE CONTACTO

La optimización del contacto entre electrodo y tejido para crear lesiones predecibles y fiables constituye un reto constante en la ablación percutánea. La fuerza de contacto en la punta del catéter puede medirse directamente o estimarse en función de la impedancia local. La eficacia y la seguridad del catéter de fuerza de contacto para el tratamiento de la FA paroxística se demostraron en estudios no aleatorizados (146) y aleatorizados (147).

ESTRATEGIAS DE ABLACIÓN EN LA CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL Y VALVULAR CON FA

Se recomienda la ablación concomitante de la FA cuando se practica una intervención de cirugía abierta (como la cirugía de la válvula mitral) en los pacientes con una FA

sintomática (recomendación de clase I, NdE: B-NR). Se recomienda la ablación concomitante de la FA cuando se practica una intervención de cirugía cerrada (como el CABG y el RVA) en los pacientes con una FA sintomática si esta es refractaria o hay una intolerancia como mínimo a un fármaco antiarrítmico de clase I o III (recomendación de clase I, NdE: B-NR) y su uso es razonable para la FA sintomática antes del inicio de un tratamiento antiarrítmico con un fármaco antiarrítmico de clase I o III (recomendación de clase IIa, NdE: B-NR) (132). Puede contemplarse la posible conveniencia de una ablación quirúrgica sola en los pacientes en los que ha fallado ≥ 1 ablación percutánea, en los que no toleran los FAA o son resistentes a ellos, y en los que prefieren un abordaje quirúrgico tras haber examinado su seguridad y eficacia para la FA paroxística (recomendación de clase IIb, NdE: B-NR), persistente y de larga evolución (recomendación de clase IIb, NdE: C-EO) (132). En los pacientes con una FA paroxística o persistente sintomática que tienen una FEVI $\leq 35\%$ y son portadores de un desfibrilador automático implantable, se ha observado que la ablación percutánea se asocia a una eficacia superior, en comparación con el tratamiento farmacológico convencional, con una reducción del 38% en la mortalidad por cualquier causa y una disminución significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (128).

MAPEO NO TRADICIONAL Y ABLACIÓN DE LA FA. Los resultados de diversas técnicas que emplean un mapeo externo no invasivo e intracardiaco invasivo de dianas no tradicionales han sido desalentadores. No se ha determinado aún la efectividad del mapeo no invasivo de la FA realizado con el empleo del CardioInsight ECUVUE Vest (Medtronic, Minneapolis Minnesota, Estados Unidos) (146). En una serie pequeña de ablación de la FA en la que se abordaron zonas de dispersión espaciotemporal (una huella eléctrica de los desencadenantes de la FA que podría ser identificable visualmente) se han obtenido unos resultados iniciales prometedores (147). De igual modo, la ablación guiada por impulsos focales y modulación de rotores ha mostrado algunos resultados iniciales prometedores en estudios no aleatorizados, pero los estudios posteriores han sido desalentadores y no han puesto de manifiesto ningún beneficio adicional (149,150). Se han descrito resultados satisfactorios con la ablación cardíaca externa fotónica de haz externo (151). Sharma *et al.* mostraron una notable reducción del voltaje hasta un valor $< 0,05$ mV en la unión de VVPP-AI en un modelo porcino, con el empleo de radiocirugía estereotáctica (CyberHeart, Mountain View, California, Estados Unidos) (152). Dadas las comunicaciones de resultados satisfactorios de la ablación de la TV con el empleo de la radiación cardiaca no invasiva en el ser humano (153), es probable que esta tecnología se evalúe en la FA en el futuro. Es posible que la navegación a distancia permita

realizar una ablación de la FA satisfactoria, con una disminución del tiempo de fluoroscopia del operador. Esto puede conseguirse mediante el sistema robotizado Sensei (Hansen Medical, Mountain View, California, Estados Unidos) o con un sistema magnético (Niobe, Stereotaxis, St. Louis, Missouri, Estados Unidos), que consiste en 2 imanes que crean un campo magnético (0,08 T) en el interior del tórax del paciente y un sistema introductor del catéter controlado por ordenador (unidad Cardiodrive, Stereotaxis) que se emplea para la navegación. Esta técnica ha hallado un nicho de uso por parte de un grupo razonable de operadores a nivel mundial.

COMPLICACIONES DE LA ABLACIÓN: PREVENCIÓN, IDENTIFICACIÓN PRECOZ Y TRATAMIENTO

Las complicaciones asociadas a la ablación de la FA incluyen las siguientes: lesiones vasculares, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco, estenosis y oclusión aguda de arterias coronarias, traumatismos de la válvula mitral y atrapamiento del catéter curvilíneo, embolia gaseosa, ictus, AIT, microembolia silente, fístula auriculoesofágica, fístula auriculopericárdica, estenosis de VP, hipomotilidad gástrica, lesión de nervio vago, parálisis del nervio frénico, síndrome de AI rígida, lesión por radiación, taquicardia sinusal persistente y muerte. Aunque globalmente las complicaciones asociadas a la ablación de la FA son relativamente infrecuentes y la mayor parte de ellas pueden tratarse con éxito, puede producirse una discapacidad que persista durante toda la vida o la muerte del paciente. Indudablemente, los operadores experimentados, un equipo de intervención bien formado, el uso de técnicas más sencillas y los avances tecnológicos continuarán reduciendo las complicaciones. La preparación periintervención, la identificación precoz y la intervención efectiva tienen también una importancia crucial para reducir otras consecuencias indeseables en el caso de que se produzca una complicación. Presentamos aquí una breve actualización sobre algunas de las complicaciones en las que se continúa avanzando en el conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, su prevención y su tratamiento.

LESIÓN DEL NERVIOS FRÉNICO. La lesión del nervio frénico (NF) es una complicación frecuente asociada a la ablación con criobalón (148), aunque puede producirse también con otras tecnologías de aplicación de energía cuando la ablación se realiza cerca de la ubicación anatómica del NF derecho o izquierdo. Aunque se ha descrito una parálisis transitoria del NF con una incidencia del 3,5% al 11,2%, se ha estimado que la parálisis permanente del NF (ausencia o reducción de la función del NF durante 12 meses o más tras la ablación) se da en $< 0,5\%$ de los casos (149,150). La lesión del NF izquierdo es in-

frecuente, pero puede producirse, con la ablación aplicada cerca del techo de la OAI. El empleo de balones de crioblación más grandes y la visualización ecográfica intracardiaca en tiempo real, el mapeo del NF previo a la ablación y/o la vigilancia de los potenciales de acción motores compuestos del diafragma y del movimiento diafragmático durante la estimulación del NF en la VCS o la vena subclavia durante la intervención de ACB son medidas que se emplean a menudo de manera ordinaria durante la ablación de la VCS o las VVPP derechas. La vigilancia directa de los potenciales de acción motores compuestos puede aportar una detección temprana y reducir la lesión del NF.

LESIÓN AURICULOESOFÁGICA. Se han descrito diversos tipos de lesión esofágica, como el eritema, la erosión o la úlcera, después de una ablación de la FA. La mayor parte de las lesiones se resuelven después de un tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones. La perforación del esófago, la fístula auriculopericárdica y la fístula auriculoesofágica (FAE) son raras ($\leq 0,1\%$) pero cuando se producen son con frecuencia mortales. Dado el carácter tardío de la aparición de la FAE (de 2 a 4 semanas después de la ablación) y sus síntomas a menudo inespecíficos antes de que se produzca un deterioro agudo, una mayor vigilancia de los síntomas y signos del paciente que permita un diagnóstico y una intervención de forma temprana puede reducir en mayor medida la morbilidad y la mortalidad. La fiebre y el malestar general son signos más tempranos, seguidos de un inicio agudo de déficits neurológicos y hematemesis. El TAC torácico es la modalidad de diagnóstico por la imagen preferida. Un tránsito baritado puede mostrar la fístula, aunque su sensibilidad es baja. Debe evitarse la endoscopia con insuflación de aire si se sospecha una FAE, dado el riesgo de embolia gaseosa. Se han propuesto varios enfoques para reducir las lesiones auriculoesofágicas graves y la FAE: 1) reducción de la potencia de la RF (≤ 25 W) y de la duración de la aplicación en una misma localización (≤ 15 a 20 s) durante la ablación en la pared posterior o directamente en el trayecto del esófago; 2) vigilancia en tiempo real de la temperatura en el esófago (detener la aplicación de energía cuando la temperatura supere los 38 a 39 °C o cuando la temperatura del esófago empiece a aumentar en > 1 °C respecto a la situación inicial durante la RF o en < -20 °C cuando se utiliza una ablación con criobalón); 3) apartar el esófago de la zona de ablación mediante diversos instrumentos (151,152); y 4) empleo de un inhibidor de la bomba de protones o de sucralfato durante 2 a 4 semanas después de la intervención. Una vez confirmada una FAE, la reparación quirúrgica inmediata es el tratamiento de elección. La desviación del paso por el esófago mediante dispositivos endoluminales parece ser eficaz y segura. En una reciente experiencia multicéntrica no aleatorizada con el dispositivo Esosure

(NorthEast Scientific, Danbury, Connecticut, Estados Unidos) se ha puesto de manifiesto que puede aplicarse una desviación segura del paso por el esófago, que conduce a una mejora aguda y a largo plazo del AVP. Sin embargo, no se dispone de datos endoscópicos que permitan descartar un traumatismo yatrogénico y su capacidad de reducir al mínimo la lesión esofágica por causas directas e indirectas (153). Se está realizando un ensayo aleatorizado para evaluar las repercusiones anatómicas de los dispositivos de desviación sobre el esófago.

LESIÓN DEL NERVIOS VAGO. Puede producirse una lesión del plexo esofágico anterior (formado por ramificaciones de las ramas vagales y viscerales del tronco nervioso simpático) durante la ablación de la FA, como consecuencia de su proximidad anatómica a la pared posterior de la AI. Puede haber síntomas de náuseas, vómitos, dolor abdominal y distensión gaseosa entre pocas horas y semanas después de la intervención de ablación. Se pueden producir síntomas gástricos en un 10% a 15% de los pacientes, y pueden durar hasta varias semanas o incluso más (154). Puede haber manifestaciones de una lesión del nervio vago en hasta un 70% de los pacientes con la ablación de la FA, si bien la mayoría de ellas son asintomáticas (154). La manometría esofagogástrica, el estudio del vaciado gástrico y las concentraciones de polipéptido pancreático pueden ser útiles para evaluar el patrón de la lesión del nervio vago. Una vez confirmado el diagnóstico, se recomiendan las comidas pequeñas con un contenido bajo de grasas y fibras. Puede usarse metoclopramida durante un período de tiempo corto para fomentar la motilidad gástrica. No está claro si puede reducirse o no la lesión del plexo vagal con la desviación del paso por el esófago.

SÍNDROME DE LA AURÍCULA IZQUIERDA RÍGIDA. Se trata de un síndrome clínico caracterizado por signos de insuficiencia cardiaca derecha después de una ablación en la AI o una intervención quirúrgica de laberinto (*maze*) en presencia de una función VI conservada, hipertensión pulmonar de nueva aparición o agravamiento de la ya existente (media de presión AP > 25 mm Hg en reposo o > 30 mm Hg durante el ejercicio) y una onda V grande en la presión capilar pulmonar enclavada (≥ 10 mm Hg sin presencia de valvulopatía mitral significativa o estenosis valvular pulmonar) (155). Se estima que la incidencia del síndrome de AI rígida es del orden del 1% al 8% (156-159). Recientemente se ha propuesto un índice de rigidez (expansión) de la AI, mediante el empleo de mediciones invasivas de la presión y de los volúmenes de la AI determinados mediante cardiorensonancia magnética, para evaluar el grado de disfunción de la AI (160). Serán precisas nuevas investigaciones para determinar su reproducibilidad, aplicabilidad en un contexto clínico ordinario y la forma en el que puede usarse para evaluar

la evolución natural del síndrome de la AI rígida. Su prevención requiere un fino equilibrio entre la búsqueda del control del ritmo y la agresividad de la ablación en la AI. El tratamiento es similar al de la IC derecha. La mayor parte de los pacientes responden a los fármacos diuréticos y a la reducción de la precarga.

ABLACIÓN DE LA FA EN POBLACIONES DE PACIENTES SELECCIONADAS. En un grupo específico de pacientes, la evidencia existente respecto a la ablación de la FA se basa en estudios observacionales. Entre estas poblaciones específicas se encuentran las de pacientes de edad avanzada (≥ 75 años), los pacientes de menor edad (≤ 45 años), los deportistas de élite y los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia cardiaca o síndrome del nódulo sinusal enfermo (taquicardia-bradicardia). Los principios que guían las indicaciones para la ablación y las técnicas a utilizar en estas poblaciones de pacientes específicos son similares a los que se aplican en la población global con FA. El posible beneficio superior obtenido con el restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal en esos pacientes debe compararse con los mayores riesgos asociados a la intervención y la recidiva de la FA en estos grupos especiales.

ABLACIÓN QUIRÚRGICA. El uso más frecuente de una intervención quirúrgica para la FA es el que se realiza cuando los pacientes son operados de forma electiva para una intervención en la válvula mitral, con una intervención concomitante de cirugía abierta de la AI o con cirugía de la válvula aórtica o un CABG. Puede practicarse una intervención quirúrgica para la FA sola en los pacientes en los que ha fallado como mínimo 1 intento de ablación percutánea. Los avances de la cirugía toracoscópica y la exploración continua de la modulación del sistema nervioso autónomo mediante la ablación del plexo ganglionar epicárdico harán avanzar probablemente la ablación quirúrgica de la FA. Con la tendencia creciente a que la cirugía sea cada vez menos invasiva, a que las intervenciones de electrofisiología sean más complejas e invasivas y a los avances tecnológicos en quirófanos híbridos, en algunos centros se está desarrollando un abordaje hí-

brido de ablación epicárdica (quirúrgica) y endocárdica (electrofisiología intervencionista) (161). A la vista de los retos actualmente existentes en el tratamiento de los pacientes con una FA persistente o persistente de larga duración, es probable que se desarrollen estos enfoques híbridos, aunque serán necesarios ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para optimizar su uso en la práctica clínica.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La FA es una enfermedad cardiovascular compleja. Es mucho lo que se sabe sobre ella, pero es mucho más lo que queda por descubrir. Aunque no ha surgido aún una "hipótesis unificadora" que explique todas las causas de FA, esta parece constituir una "vía final común" a la que se llega por la influencia de factores diversos genéticos, ambientales, celulares, de estrés y de estilo de vida. Las dificultades existentes para predecir las consecuencias de la FA y de sus tratamientos, y las limitaciones que tienen los tratamientos actuales hacen que sea imprescindible estudiar y mejorar las estrategias de prevención y tratamiento. Debemos hacer frente a cuestiones no resueltas en cuanto a la mejor forma de abordar la reducción de las complicaciones tromboembólicas, y la eficacia y seguridad de estas estrategias requieren una toma de decisiones basadas en la relación riesgo/beneficio. De igual modo, los fármacos antiarrítmicos tienen una eficacia limitada y a menudo presentan unos perfiles de efectos secundarios importantes que han dificultado su desarrollo. Es de esperar que la investigación básica y traslacional conduzca a opciones terapéuticas más eficaces y seguras, incluidos los abordajes de ablación farmacológica y no farmacológica.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Dhanunjaya R. Lakkireddy, University of Missouri Columbia, The Kansas City Heart Rhythm Institute (KCHRI) at HCA MidWest, Overland Park Regional Medical Center, 12200, West 106th Street, Overland Park, Kansas 66215, Estados Unidos. Correo electrónico: dhanunjaya.lakkireddy@hcahealthcare.com. Twitter: @DJ_Lakkireddy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112: 1142-7.
3. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-62.
4. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005155.
5. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* 2006;9: 348-56.
6. Akoum N, Dacarcet 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. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
8. Nattel S, Dobrev D. Controversies about atrial fibrillation mechanisms: aiming for order in chaos and whether it matters. *Circ Res* 2017;120:1396-8.
9. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2731-8.

10. Reddy M, Di Biase L, Vakkalanti A, et al. Predictors of severe atrial scarring in patients with paroxysmal atrial fibrillation: unveiling a new syndrome of atrio-myopathy. *Heart Rhythm* 5: S126.
11. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Myocardial biopsy in "idiopathic" atrial fibrillation and other arrhythmias: nosological diagnosis, clinical and morphological parallels, and treatment. *J Atr Fibrillation* 2016;9:1414.
12. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodeling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017;38:53-61.
13. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 2263-70.
14. Liu S, Liu N, Ruan Y. Plasma IgG antibody against cytomegalovirus but not herpes simplex virus is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Eur Heart J* 2016;37:447-53.
15. Rocken C, Peters B, Juenemann G. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106: 2091-7.
16. Hu X, Van Marion DMS, Wiersma M, Zhang D, Brundel BJM. The protective role of small heat shock proteins in cardiac diseases: key role in atrial fibrillation. *Cell Stress Chaperones* 2017;22: 665-74.
17. Hamabe A, Chang C-M, Zhou S, et al. Induction of atrial fibrillation and nerve sprouting by prolonged left atrial pacing in dogs. *PACE* 2003;26: 2247-52.
18. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, Lubitz SA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017. *Heart Lung Circ* 2017;26:894-901.
19. Gutierrez A, Chung MK. Genomics of atrial fibrillation. *Curr Card Rep* 2016;18:55.
20. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Gen* 2005;118:179-84.
21. Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:378-83.
22. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353-7.
23. Nielsen JB, Thorolfsdóttir RB, Fritsche LG, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet* 2018;50:1234-9.
24. Mommersteeg MTM, Brown NA, Prall OWJ, et al. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res* 2007;101:902-9.
25. Mommersteeg MTM, Hoogaars WMH, Prall OWJ, et al. Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node. *Circ Res* 2007;100:354-62.
26. Wang J, Klysis E, Sood S, Johnson RL, Wehrens XHT, Martin JF. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9753-8.
27. Zuo M-L, Liu S, Chan K-H, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;37:47-54.
28. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102.
29. Pfister R, Brägelmann J, Michels G, Wareham NJ, Luben R, Khaw K-T. Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:932-9.
30. Alonso A, Roetker NS, Soliman EZ, Chen LY, Greenland P, Heckbert SR. Prediction of atrial fibrillation in a racially diverse cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003077.
31. Christophersen IE, Yin X, Larson MG, et al. A comparison of the CHARGE-AF and the CHA2DS2-VASc risk scores for prediction of atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2016;178:45-54.
32. Bekwelem W, Misialek JR, Konety S, et al. Echocardiographic measures of cardiac structure and function are associated with risk of atrial fibrillation in blacks: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *PLoS One* 2014;9: e110111.
33. Yuasa T, Imoto Y. Usefulness of tissue Doppler imaging-derived atrial conduction time for prediction of atrial fibrillation. *Circ J* 2016;80:58-9.
34. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Periatrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2748-54.
35. Lin C-Y, Lin Y-J, Chen Y-Y, et al. Prognostic significance of premature atrial complexes burden in prediction of long-term outcome. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002192.
36. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandym MC, et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159:721-8.
37. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-31.
38. Chen K, Bai R, Deng W, et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm* 2015;12:1483-9.
39. Kornej J, Hindricks G, Kosiuk J, et al. Comparison of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:281-7.
40. McGann C, Akoum N, Patel A, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:23-30.
41. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
42. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
43. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76.
44. Odum LE, Cochran KA, Aistrope DS, Snella KA. The CHADS₂ versus the new CHA2DS2-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use. *Pharmacotherapy* 2012;32:285-96.
45. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Med* 2016;129:600-7.
46. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest* 2013;144:1555-63.
47. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37: 1582-90.
48. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
49. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
50. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86.
51. 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.
52. Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1913-20.
53. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Cortés M, et al. Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2015;17: 364-9.
54. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
55. Healey JS, Alings M, Ha A, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation* 2017;136:1276-83.
56. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace* 2017;19:169-79.

57. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J* 2017;189:137-45.
58. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the Nonvitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAHAFNET 6) trial. *Am Heart J* 2017;190:12-8.
59. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011;8:1416-23.
60. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, 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.
61. 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.
62. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011;13:308-28.
63. Hemila H, Suonsyrja T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:49.
64. Martino A, Pezzi L, Magnano R, Salustri E, Penco M, Calo' L. Omega 3 and atrial fibrillation: where are we? *World J Cardiol* 2016;8:114-9.
65. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
66. Vermes E, Tardif J-C, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107: 2926-31.
67. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
68. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-9.
69. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2023-31.
70. Salehian O, Healey J, Stambler B, et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007;154:448-53.
71. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354: 1751-6.
72. Flannery MD, Kalman JM, Sanders P, La Gerche A. State of the art review: atrial fibrillation in athletes. *Heart Lung Circ* 2017;26:983-9.
73. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lippi G, et al. Atrial fibrillation in highly trained endurance athletes - Description of a syndrome. *Int J Cardiol* 2017;226:11-20.
74. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985-96.
75. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159-69.
76. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222-31.
77. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J* 2016;37: 1573-81.
78. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1177-82.
79. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9.
80. Centers for Disease Control and Prevention. Health, United States, 2014: with special feature on adults aged 55-64. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/abus/hus14.pdf>. Accessed March 25, 2020.
81. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160-6.
82. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJA, Witteman JCM. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156:1163-9.
83. Mostofsky E, Johansen MB, Lundbye-Christensen S, Tjønneland A, Mittleman MA, Overvad K. Risk of atrial fibrillation associated with coffee intake: findings from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:922-30.
84. Eaker E, Sullivan L, Kelly-Hayes M, Agostino R, Benjamin EJ. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2005;67:692-6.
85. Manchanda SC, Madan K. Yoga and meditation in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:675-80.
86. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136:583-96.
87. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
88. Roselli C, Chaffin MD, Weng L-C, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Gen* 2018;50:1225-33.
89. Zhang X-L, Wu L-Q, Liu X, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene -344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. *Exp Ther Med* 2012;4:741-7.
90. Ueberham L, Bollmann A, Shoemaker MB, et al. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:732-7.
91. Wang Q, Hu X, Li S, et al. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16:888-97.
92. Liu Z, Donahue JK. The use of gene therapy for ablation of atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2014;3:139-44.
93. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;114:826-34.
94. Lip GYH, Nielsen PB. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA2DS2-VASc score 1 in men, 2 in women) be anticoagulated? Yes: even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. *Circulation* 2016;133: 1498-503.
95. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
96. Connolly S, Pogue J, Hart R. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
97. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
98. Bannaghmouth N, de Veer AJWM, Bode K, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2018;137:1117-29.
99. Kachroo S, Hamilton M, Liu X, et al. Oral anticoagulant discontinuation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 2016;22:e1-8.
100. Turagam M, Parikh V, Afzal M, et al. Replacing warfarin with a novel oral anticoagulant: risk of recurrent bleeding and stroke in patients with warfarin ineligible or failure in patients with atrial

- fibrillation (the ROAR study). *Electrophysiol* 2017;28:853-61.
- 101.** Vuddanda V, Jazayeri M, Turagam M. Systemic ocreotide therapy in prevention of gastrointestinal bleeds related to arteriovenous malformations and obscure etiology in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:1390-9.
- 102.** Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. *Stroke* 2019;50: 2477-85.
- 103.** Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121:2550-6.
- 104.** Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014; 129:2638-44.
- 105.** Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2019-27.
- 106.** Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
- 107.** Kerneis M, Yee MK, Mehran R, et al. Association of international normalized ratio stability and bleeding outcomes among atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12: e007124.
- 108.** Douketis J, Spyropoulos A, Kaatz S, N J. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373: 823-33.
- 109.** Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J* 2018; 39:3973-9.
- 110.** Hemphill J, Greenberg S, Anderson C. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015;46: 2032-60.
- 111.** Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation* 2015;132:517-25.
- 112.** Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, Caso V. Timing of anticoagulation therapy in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016;116:410-6.
- 113.** Hu T, Vaidya V, Asirvatham S. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:35-44.
- 114.** Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 1-12.
- 115.** Holmes D, Reddy V, Turi Z. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- 116.** Pillarisetti J, Reddy Y, Gunda S. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. *Heart Rhythm* 2015;12: 1501-7.
- 117.** Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Europace* 2017; 20:e105-14.
- 118.** Maybrook R, Pillarisetti J, Yarlaga V, et al. Electrolyte and hemodynamic changes following percutaneous left atrial appendage ligation with the LARIAT device. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;43:245-51.
- 119.** Tabata T, Oki T, Yamada H, et al. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1998;81:327-32.
- 120.** Lakkireddy D, Turagam M, Afzal MR, et al. Left atrial appendage closure and systemic homeostasis: the LAA HOMEOSTASIS study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:135-44.
- 121.** Lakkireddy D, Sridhar Mahankali A, Kanmanthareddy A, et al. Left atrial appendage ligation and ablation for persistent atrial fibrillation: The LAALA-AF Registry. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1:153-60.
- 122.** Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- 123.** Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-7.
- 124.** Packer D, Mark D, Robb R. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation the results of the Cabana Multicenter International Randomized Clinical Trial. *Heart Rhythm* 2018;15:51-738.
- 125.** Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. *Am J Cardiol* 2019;123: 69-74.
- 126.** Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362: 1363-73.
- 127.** Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368: 1585-93.
- 128.** Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
- 129.** Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *PACE* 1998;21: 2470-4.
- 130.** Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333: 77-82.
- 131.** Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, et al., for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;341:857-65.
- 132.** Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14:e275-444.
- 133.** Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374:2235-45.
- 134.** Dukkipati SR, Neuzil P, Kautzner J, et al. The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: multicenter results of pulmonary vein remapping studies. *Heart Rhythm* 2012;9:919-25.
- 135.** Hussein A, Das M, Chaturvedi V, et al. Prospective use of ablation index targets improves clinical outcomes following ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28: 1037-47.
- 136.** Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm* 2015;12:2207-12.
- 137.** 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.
- 138.** Verma A, Jiang C, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812-22.
- 139.** Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
- 140.** Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 2010;31:1344-56.
- 141.** Providencia R, Lambiase P, Srinivasan N. Is there still a role for complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and per-

- sistent atrial fibrillation? Meta-analysis of 1415 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1017-29.
- 142.** Hocini M, Jaïs P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005;112:3688-96.
- 143.** Mody BP, Raza A, Jacobson J, et al. Ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Anns Transl Med* 2017;5:305.
- 144.** Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1929-40.
- 145.** Lee RJ, Lakkireddy D, Mittal S, et al. Percutaneous alternative to the Maze procedure for the treatment of persistent or long-standing persistent atrial fibrillation (aMAZE trial): rationale and design. *Am Heart J* 2015;170:1184-94.
- 146.** Natale A, Reddy VY, Monir G, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:647-56.
- 147.** Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) study. *Circulation* 2015;132:907-15.
- 148.** Metzner A, Rausch P, Lemes C, et al. The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28 mm cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:466-70.
- 149.** Kuck K-H, Fühnkrantz A, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;37:2858-65.
- 150.** Andrade J, Khairy P, Guerra P. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444-51.
- 151.** Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:147-54.
- 152.** Mateos JCP, Mateos EIP, Peña TGS, et al. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation-prospective study of 704 cases. *Braz J Cardiovasc Surgery* 2015;30:139-47.
- 153.** Parikh V, Swarup V, Hantla J, et al. Feasibility, safety, and efficacy of a novel preshaped nitinol esophageal deviator to successfully deflect the esophagus and ablate left atrium without esophageal temperature rise during atrial fibrillation ablation: the DEFLECT GUT study. *Heart Rhythm* 2018;15:1321-7.
- 154.** Lakkireddy D, Reddy YM, Atkins D, et al. Effect of atrial fibrillation ablation on gastric motility: the atrial fibrillation gut study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:531-6.
- 155.** Welch TD, Coylewright M, Powell BD, et al. Symptomatic pulmonary hypertension with giant left atrial v waves after surgical maze procedures: evaluation by comprehensive hemodynamic catheterization. *Heart Rhythm* 2013;10:1839-42.
- 156.** Pilote L, Hüttner I, Marpole D, Sniderman A. Stiff left atrial syndrome. *Can J Cardiol* 1988;4:255-7.
- 157.** Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1364-71.
- 158.** Shoemaker MB, Hemnes AR, Robbins IM, et al. Left atrial hypertension after repeated catheter ablations for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1918-9.
- 159.** Witt C, Powell B, Holmes D, Alli O. Recurrent dyspnea following multiple ablations for atrial fibrillation explained by the "stiff left atrial syndrome." *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E747-9.
- 160.** Khurram IM, Maqbool F, Berger RD, et al. Association between left atrial stiffness index and atrial fibrillation recurrence in patients undergoing left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003163.
- 161.** Mahapatra S, LaPar DJ, Kamath S, et al. Initial experience of sequential surgical epicardial-catheter endocardial ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation with long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1890-8.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, futuro, presente