



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO ABC

ESTUDIO PRELIMINAR DEL INDICE DE ESFERICIDAD DE LA AURICULA IZQUIERDA
MEDIDO POR TOMOGRAFÍA COMO FACTOR DE RIESGO DE RECURRENCIA DE
FIBRILACIÓN AURICULAR DESPUÉS DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DE
VENAS PULMONARES

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. CAROLINA GUERRERO PANDO

ASESORES DE TESIS:
DR. SANTIAGO RAYMUNDO NAVA TOWNSEND
DR. ENRIQUE PABLO VALLEJO VENEGAS

ASESOR ESTADÍSTICO:
DRA. MARIA ELENA SOTO LÓPEZ

PROFESOR TITULAR:
DR. VICTOR MANUEL ÁNGEL JUÁREZ

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Santiago Raymundo Nava Townsend
Asesor de Tesis

Dr. Enrique Pablo Vallejo Venegas
Asesor de Tesis

Dra. María Elena Soto López
Asesor Estadístico

Dr. Víctor Manuel Ángel Juárez
Profesor Titular del curso de Cardiología
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dra. Carolina Guerrero Pando
Residente de Cardiología

PARTICIPANTES.

Dra. Carolina Guerrero Pando
Residente de Cardiología

Dr. Santiago Raymundo Nava Townsend
Asesor de Tesis
Jefe del Departamento de Electrofisiología del Centro Médico ABC

Dr. Enrique Pablo Vallejo Venegas
Asesor de Tesis
Jefe del Departamento de Centro Cardiovascular del Centro Médico ABC

Dra. María Elena Soto
Coordinador de Investigador de la Línea de Servicio Cardiovascular

ÍNDICE

I. Resumen.....	5
II. Marco Teórico.....	8
III. Planteamiento del Problema.....	21
IV. Justificación.....	21
V. Objetivos	
-Objetivos Generales.....	21
-Objetivos Específicos.....	21
VI. Métodos de Investigación.....	22
VII. Análisis de Resultados.....	30
VIII. Discusión.....	39
IX. Conclusiones.....	43
X. Bibliografías.....	44

ESTUDIO PRELIMINAR DEL ÍNDICE DE ESFERICIDAD DE LA AURÍCULA IZQUIERDA MEDIDO POR TOMOGRAFÍA COMO FACTOR DE RIESGO DE RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR DESPUÉS DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DE VENAS PULMONARES

I.- RESÚMEN

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común y de importancia clínica. Se asocia especialmente a accidentes vasculares cerebrales (AVC) con una mayor morbilidad, a insuficiencia cardíaca (IC) y un aumento de la mortalidad.

A pesar del progreso, en el tratamiento para la FA es aún limitado, ya que aunque los fármacos antiarrítmicos se utilizan generalmente como terapia de primera línea para el tratamiento de pacientes con FA, la eficacia sigue siendo inconsistente.

OBJETIVOS

Evaluar el índice de asimetría de la AI y la correlación como factor de riesgo de recurrencia de FA después de la ablación de VP.

Determinar las alteraciones estructurales de la AI que se asocien a un mayor riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad.

Establecer los factores clínicos de recurrencia para FA después de la tarepia de ablación de VP.

MÉTODOS

Diseño

Estudio de casos y controles, observacional, comparativo y transversal.

Población

Es este estudio se incluyeron a pacientes con diagnóstico de Fibrilación Auricular que se sometieron a ablación de venas pulmonares en el CM ABC en el periodo comprendido entre marzo 2012 y mayo 2016. Se incluyeron sujetos sin restricción de edad y sexo que contaran con estudios de Tomografía de venas Pulmonares y un seguimiento de al menos 3 meses después del procedimiento de ablación de VP. Los casos de FA se dividieron en dos grupos: grupo 1, con recurrencia de FA

después del procedimiento de ablación de venas pulmonares; grupo 2, sin recurrencia de FA después del procedimiento de ablación de venas pulmonares. En el grupo control 15 sujetos a los cuales se les realizó AngioTAC coronaria en CM ABC–sin historia de FA, sin evidencia de enfermedad cardíaca orgánica.

RESULTADOS

De un total de 15 casos donde el 93% de los pacientes fueron hombres, la edad media fue de 52 ± 8 . Hubo una tendencia a un mayor IMC y el antecedente de actividad física intensa en el grupo de pacientes con fibrilación auricular en comparación a los controles ($p=0.09$, $p=0.05$, respectivamente). Entre los pacientes con FA recurrente y no recurrente las características clínicas y comorbilidades no tuvieron diferencias entre grupos. El éxito de la ablación se estableció en 9 (60%) pacientes; con un solo procedimiento el porcentaje de éxito fue de 47%, y con dos procedimientos del 60%. Ningun paciente presentó una complicación importante al realizarse la ablación. Al comparar con el grupo control, los pacientes con fibrilación auricular fue significativamente mayor el diámetro antero-posterior (27.18 ± 5.18 vs. 36.08 ± 5.4 , $p=0.0001$), y el diámetro septum-lateral (33.45 ± 4.1 vs. 40.27 ± 7.78 , $p=0.007$). La diferencia entre el volumen de la aurícula izquierda (66.0 ± 13.53 Vs 95.89 ± 45.35 , $p=0.02$), el volumen indexado (34.45 ± 6.15 vs. 46.65 ± 19.10 , $p=0.03$), el índice antero-posterior/longitudinal (0.486 ± 0.088 vs. 0.577 ± 0.090 , $p=0.01$), también demostró significancia estadística en los pacientes con FA. Entre el grupo control y con recurrencia en todos los parámetros de medición de la AI a excepción de los índices SL/longitudinal (0.64 ± 0.11 vs. 0.660 ± 0.94 , $p=11$) y AP/longitudinal (0.57 ± 0.09 vs. 0.550 ± 0.07 , $p=0.8$) fueron similares. Como factores morfológicos asociados a recurrencia de FA se encontró un mayor volumen de la AI (120.59 ± 49.95 vs. 66.65 ± 11.9), mayor volumen indexado (57.65 ± 19.77 vs. 34.09 ± 7.06), del diámetro septum-lateral (43.95 ± 7.6 vs. 36.07 ± 5.85) y del diámetro longitudinal (66.63 ± 8.3 vs. 58.81 ± 6.2), con una diferencia estadística de $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.05$, respectivamente; el diámetro antero-posterior (36.7 ± 6.2 vs. 25.37 ± 4.7 , $p=0.003$), el índice SL/longitudinal (0.660 ± 0.94 vs. 0.624 ± 0.14 , $p=0.013$) y el índice AP/longitudinal (0.550 ± 0.07 vs. 0.607 ± 0.10 , $p=0.11$) no se asociaron a una mayor frecuencia de recurrencia. La correlación del IMC con los parámetros auriculares medidos, solo se encontró una diferencia significativa de un mayor IMC y el diámetro longitudinal entre los pacientes del grupo control y los que presentaron recurrencia ($p=0.01$).

CONCLUSIONES

En el grupo de pacientes con FA que tienen recurrencia hay un mayor grado de alteraciones estructurales (aumento de volumen y de los diámetros auriculares), que conllevan al remodelado esférico. El cual puede representarse con un índice de asimetría que se acerca más a 1. El volumen indexado y no indexado son factores de mejor pronóstico en relación al éxito del procedimiento de ablación. En relación al pronóstico del éxito del procedimiento hay una tendencia al incremento del diámetro del septum lateral que requiere evaluarse con un mayor número de muestra.

II. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La FA constituye un importante problema de salud pública y está asociada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad (1).

En el 2010, la estimación mundial de hombres y mujeres con FA fue de 20.9 millones y 12.6 millones, respectivamente, con un aumento de la incidencia y la prevalencia en países desarrollados (2). Uno de cada cuatro adultos de mediana edad desarrollan FA en Europa y EE.UU (3,4). Para el 2030, se prevee que 14 a 17 millones de pacientes serán diagnosticados con FA en la unión Europea, con 120,000 a 215,000 de nuevos casos diagnosticados por año (3). Las estimaciones indican una prevalencia de FA de aproximadamente 3% en adultos de 20 años o más con mayor prevalencia en personas de más edad, hasta de 9,0% en los mayores de 80 años (5) y en pacientes con condiciones como hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial coronaria, cardiopatía valvular, diabetes mellitus, o enfermedad renal crónica (ERC) (6, 7).

El aumento de la incidencia y a la prevalencia puede ser atribuido tanto a una mejor detección de la FA silenciosa, por la transición demográfica a una pirámide invertida de edad y por el incremento de las condiciones que predisponen a la FA (8, 9).

A pesar del progreso, el tratamiento para la FA es aún limitado. Aunque los fármacos antiarrítmicos se utilizan generalmente como terapia de primera línea para el tratamiento de pacientes con FA, la eficacia sigue siendo inconsistente (10, 11).

CLASIFICACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

A nivel mundial se ha adoptado la clasificación propuesta por el consenso de la ACC/AHA/ESC para el manejo de FA. Esta clasificación se puede describir en términos de la duración de los episodios. La caracterización de los pacientes con FA por la duración de sus episodios de FA tiene relevancia clínica en relación a los resultados de la terapia.

La FA se clasifica en: Paroxística (FA que termina de forma espontánea o con la intervención dentro de los 7 días de inicio), Persistente (cuando se sostiene por más de 7 días), Persistente de larga duración (de más de 12 meses de duración), Permanente (es cuando se ha tomado una decisión conjunta por parte del paciente y el clínico de cesar los esfuerzos para restaurar y/o mantener el ritmo sinusal) y FA No Valvular (en ausencia de estenosis mitral reumática, una válvula cardiaca mecánica o bioprótesis, o la reparación de la válvula mitral) (10, 11).

Por otra parte, en un mismo paciente podemos observar diferentes variantes clínicas, por lo que se puede crear confusión al analizar la respuesta clínica a los diferentes tratamientos. La FA es

frecuentemente asintomática, y se ha demostrado que existe una pobre correlación entre el diagnóstico clínico de FA "paroxística", FA "persistente" y la "carga" de la FA (12).

Existe otra clasificación de acuerdo a las causas de la FA, pero sin relevancia clínica (10).

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

El pronóstico asociado a la FA depende de si la arritmia es aislada o es consecuencia de otras patologías. Del mismo modo, las consecuencias clínicas de la FA pueden ser muy variables, que van desde síntomas incapacitantes a una arritmia asintomática. En general, la FA se asocia con la calidad de vida deteriorada, demencia, a eventos tromboembólicos, a la insuficiencia cardiaca, al infarto al miocardio, así como a un aumento de la mortalidad (1, 10, 11). En los pacientes con FA, entre el 10-40% son hospitalizados cada año (13, 14).

Accidente Vascular Cerebral y Tromboembolismo

En el Framingham Heart Study la FA se asocia con un riesgo de 3 a 5 veces mayor para accidente vascular cerebral (AVC). El aumento anual del riesgo de ictus aumenta por categoría de edad (de 1,5% para los pacientes de 50-59 años a >23% para los >80 años) (15, 16). Estudios recientes muestran que del 20-30% de los pacientes con AVC isquémico tienen diagnóstico previo de FA o se detecta durante o después del evento (17).

El riesgo absoluto de AVC asociado con FA es variable y refleja otras características clínicas y comorbilidades. Los pacientes con mayor riesgo de AVC o muerte son aquellos con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida (ICFEr) y FA; el riesgo es intermedio para personas con FA e insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada (ICFEp), y más baja en los pacientes con FA sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (18, 19). El sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASC se desarrolló para identificar a los pacientes de bajo riesgo para los cuales la terapia con anticoagulantes orales (ACO) no sería beneficioso en base a factores de riesgo (20). Sin embargo, a pesar de una fuerte evidencia de la eficacia en la prevención del tromboembolismo, el uso de ACO está limitado (\approx 50% de los pacientes no reciben la ACO, a pesar de una indicación apropiada), existe falta de adherencia (30% suspensión de 1 año para la warfarina), y la dosificación sub-terapéutica (\approx 25% a 38% de los pacientes tratados con warfarina) (21).

Disfunción Cognitiva

Independiente del AVC, la FA se ha relacionado con una disminución más rápida de la función cognitiva, lo que resulta en un 1,7-3,3 veces mayor riesgo de deterioro cognitivo, 2,3 veces mayor riesgo de demencia, y el aumento del riesgo de demencia en pacientes con FA también se asoció

con una mayor mortalidad (22).

Insuficiencia Cardíaca

La FA y la insuficiencia cardiaca son condiciones comunes que a menudo coexisten, comparten factores de riesgo, y cada una predisponen al desarrollo de la otra. La FA puede causar reducción en el gasto cardiaco y a su vez miocardiopatía inducida por taquicardia. La FA aumenta la gravedad de la sintomatología de la IC. Los cambios estructurales y de remodelación eléctrica asociados a la insuficiencia cardiaca aumentan la susceptibilidad a la FA (23). La presencia concomitante de FA e IC identifica a los pacientes con un alto riesgo de mortalidad (24).

Síntomas y Calidad de Vida

La calidad de vida en personas con FA se deteriora significativamente través de las áreas de funcionamiento físico y social, la salud mental y global, así como, y el estado de los síntomas. Los estudios han demostrado que la calidad de vida mejora significativamente después de la intervención terapéutica tanto con el control del ritmo y de la frecuencia (10, 11, 25).

Mortalidad

La FA es un factor de riesgo independiente de mortalidad asociado con un aumento de dos veces de mortalidad por todas las causas en mujeres y 1.5 veces en hombres (26). Lo que sugiere que una parte del exceso de mortalidad puede reflejar comorbilidades subyacentes, en especial la insuficiencia cardiaca y el antecedente de AVC. Ensayos aleatorios a gran escala no han demostrado beneficios de la mortalidad con control del ritmo y del control de la frecuencia. Hasta la fecha sólo la terapia anticoagulante ha demostrado definitivamente mejorar la supervivencia a largo plazo (10, 11, 27).

Factores de Riesgo para Fibrilación Auricular

La FA es una enfermedad multifactorial que van desde un trastorno electrofisiológico aislado a una manifestación o consecuencia de otras patologías cardíacas y no cardíacas. La edad y el sexo son 2 de los predictores más potentes de la incidencia de FA. El sexo masculino se asocia con un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar FA. La asociación entre la hipertensión y FA es relativamente modesto (riesgo relativo, 1,2-1,5), la alta prevalencia de la hipertensión en la población general hace que sea el factor de riesgo más probable atribuible a la población de FA (1, 2, 28). Cualquier enfermedad valvular cardiaca se ha asociado con un riesgo aumentado, y está en relación a la gravedad especialmente en lesiones estenóticas (29). La FA y la IC a menudo coexisten, con una

prevalencia de la FA que aumenta con la gravedad de la sintomatología HF (por ejemplo, <5%-10% con clase funcional I (CF) de la New York Heart Association (NYHA), 10%-26% en CF II-III, y del 40%-50% para CF IV). La IC está asociada con un riesgo ajustado de 4,5 a 5,9 veces para FA (30.). La disfunción diastólica aislada también se asocia con una mayor incidencia de FA (31). Una prevalencia de 10% a 28% de FA se ha informado en la miocardiopatía hipertrófica, con una incidencia de 4 a 6 veces la de la población general (32). En el contexto de la cardiopatía congénita, la FA es la causa principal de morbilidad y hospitalizaciones (33). Además, los datos actuales indican que los pacientes con FA tienen una mayor prevalencia tanto de enfermedad arterial coronaria (34). Existe una fuerte asociación entre FA y el índice de masa corporal (IMC), para cada unidad de aumento en el IMC, el riesgo corregido en la incidencia de FA aumenta de 3% a 7% (35). Los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) tienen un 4 veces más riesgo de desarrollar FA, con una probabilidad ajustada de entre 2,8 y 5.6, y se asocia a una mayor riesgo de recurrencia después de la ablación (36). La FA es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica y con la gravedad de la disfunción renal (37). La relación entre el consumo excesivo de alcohol y el consumo de tabaco se ha relacionado con el desarrollo de la FA y a la recurrencia después de la ablación con catéter (38, 39). La diabetes mellitus se ha asociado con un 1,4 a 1,6 veces mayor riesgo de FA, y existe relación con el tiempo de evolución y el descontrol metabólico (9, 40). El hipertiroidismo se ha asociado con un mayor riesgo de 3 a 6 veces mayor incidencia en comparación con aquellos con función tiroidea normal (54). Las prácticas deportivas excesivas están vinculados a una mayor prevalencia de FA, y a mayores tasas de recurrencia tras la ablación con catéter (42). Un estudio reciente, demostró que en estos sujetos los paroxísmos de FA son más probables que ocurran en contextos vagales (43). Se han asociado otros factores de riesgo que están en investigación como, niveles aumentados de marcadores de inflamación, y la grasa pericárdica (44, 59). Además, se han reconocido factores genéticos; una historia familiar de FA en un familiar de primer grado aumenta el riesgo relativo independiente 2 veces. Aunque la herencia poligénica es más común, la herencia monogénica se ha descrito para una gran variedad de genes, que afecta principalmente a los canales iónicos (45).

FISIOPATOLOGÍA DE LA FA: EL PAPEL DE LA REMODELACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA Y ESTRUCTURAL

La fisiopatología de la FA es una combinación compleja de remodelado eléctrico y estructural, que contribuye a la conducción heterogénea y resultando en la inducción y mantenimiento de la FA. La FA requiere tanto un disparador y como de un sustrato susceptible. El disparador para la iniciación y el mantenimiento de FA es generalmente, pero no exclusivamente, relacionada con una actividad

eléctrica originada los cardiomiocitos en el ostium de las VP. A partir de entonces, la FA es a menudo mantenida por un mecanismo primario, que puede ser cualquiera de las fuentes ectópicas focales o de re-entrada en un sustrato vulnerables (un atrio modificado o una porción del mismo (46). Se cree que los focos ectópicos auriculares pueden surgir a través de la actividad desencadenada por pospotenciales tardío (PPT) y pospotenciales tempranos (PPP). Anomalías del manejo de Ca^{2+} son fundamentales para los PP, sobre todo en presencia de activación simpatoavagal. La reentrada requiere condiciones específicas para la iniciación y mantenimiento y se ve favorecida por un periodo refractario corto, conducción lenta, y barreras de la conducción que pueden estabilizar los circuitos de reentrada. Todo esto como parte del proceso de remodelación electrofisiológica, el cual puede ocurrir en cuestión de horas, días o semanas de la aparición de la arritmia, en función del canal de iónico (47, 48).

El término de remodelación estructural incluye los cambios en las propiedades del tejido auricular, el tamaño y la ultraestructura celular (principalmente hipertrofia y fibrosis). Esta ocurre en una escala de tiempo más largo durante meses o incluso años, y parece estar asociada a condiciones como la edad, la hipertensión y diversas comorbilidades de enfermedades cardíacas. Esta es la base para el tratamiento precoz y agresivo de las condiciones asociadas, que pueden preceder a la FA. La ultraestructura auricular de los cardiomiocitos cambia en la FA, con alteraciones que incluyen miólisis, acumulación de glucógeno, trastornos de las uniones gap, cambios en la cromatina nuclear, alteración mitocondrial, alteraciones del retículo sarcoplasmático (RS), del metabolismo del Ca^{2+} intracelular y la proteólisis resultante (46, 47). Cambios en la ultraestructura celular probablemente contribuyen a la hipocontractilidad que caracteriza a la FA, y a la dilatación auricular (49). Aún no está claro si la remodelación ultraestructural celular juega un papel en la iniciación FA o en el sustrato que mantiene la FA (46). El tamaño auricular es un factor determinante para la FA reconocido desde hace tiempo. Esta relación se ha atribuido a una masa crítica necesaria para mantener múltiples circuitos de re-entrada (50-52).

La fibrosis resulta de una amplia gama de factores relacionados con patologías que inducen la FA, incluyendo las uniones celulares, la activación neurohumoral, el estrés oxidativo y, posiblemente, incluso la propia FA. La fibrosis puede favorecer arritmogénesis auricular de varias maneras (53-55). En primer lugar, el tejido fibroso puede separar físicamente las fibras musculares en dirección longitudinal, con la creación de una barrera física a la conducción. Este tipo de barrera se ha implicado en trastornos de la conducción local que inducen en la re-entrada, proceso conocido como "disociación longitudinal" (46, 47, 55). Además se ha descrito una "disociación endocárdica-epicárdica" que puede ser considerado un factor determinante adicional para el establecimiento de un sustrato capaz de favorecer la FA (56). En segundo lugar, la fibrosis se asocia con la

proliferación de fibroblastos y su diferenciación en un fenotipo mio-fibroblastos, con el aumento de la interacción a través de hemicanales de conexina. Los fibroblastos actúan como un disipador eléctrico de cardiomiocitos, que resulta en enlentecimiento de la conducción, y en efectos variables en el potencial de despolarización auricular, y la inducción de la despolarización espontánea de la fase 4. Favoreciendo la inducción y el mantenimiento de la re-entrada (46, 47, 55). Además, los fibroblastos pueden afectar la bioelectricidad de los cardiomiocitos mediante la secreción de sustancias biológicamente activas condicionando la secreción de colágeno o la expresión de canales iónicos (57).

TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

A pesar del progreso, el tratamiento para la FA es aún limitado. Aunque los fármacos antiarrítmicos se utilizan generalmente como terapia de primera línea para el tratamiento de pacientes con FA, la eficacia sigue siendo inconsistente. La probabilidad de recurrencia de FA dentro de 6 a 12 meses se acerca al 50% con la mayoría de los antiarrítmicos. Los fármacos antiarrítmicos también se asocian con efectos adversos acumulativos en el tiempo (10,11).

Ablación con Catéter

El uso de la ablación ha sido alentado por los decepcionantes resultados de la terapia farmacológica para controlar la frecuencia ventricular y para mantener el ritmo sinusal (58, 59), aunque típicamente es reservada para los pacientes que han fracasado o que son intolerantes a los agentes antiarrítmicos, los estudios, en conjunto, muestran ahora beneficio en pacientes que aún no han utilizado agentes antiarrítmicos (10,11, 60). Incluso se ha demostrado que es superior a la terapia farmacológica para los pacientes con FA paroxística y FA persistente (61-63). Sin embargo, la FA es una enfermedad compleja y el éxito general de la ablación sigue siendo más bajo que el de otras arritmias. Los datos muestran que este procedimiento puede producir resultados variables entre pacientes de características clínicas similares. En centros de experiencia, el éxito de un sólo procedimiento en un promedio de 2 años oscila entre ~44 a 63% (promedio 54%) en la FA paroxística y más ampliamente de ~25 a 61% (promedio 42%) en la FA persistente (64). Pero se pueden llegar a requerir dos o tres procedimientos para lograr dichos porcentajes, ya que la reconexión de las VP es una causa frecuente de recurrencia. El éxito de la ablación de FA es del 60-80% en 1 año de seguimiento por varios procedimientos (en promedio 2) y 40-60% para un procedimiento único. (64, 65).

Muchos grupos están tratando de identificar poblaciones en las que el aislamiento de VP tiene más éxito. El aislamiento de VP es menos exitoso en pacientes con AF no paroxística o con comorbilidades como la apnea obstructiva del sueño, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, la obesidad, el síndrome metabólico, la cardiopatía estructural, o en presencia de dilatación auricular. Sin embargo, los pacientes con comorbilidades desfavorables, o con factores de riesgo mencionados anteriormente pueden tener resultados razonables. En el momento actual, estos criterios se utilizan mejor para concientizar de la disminución de la probabilidad de éxito y la posibilidad de múltiples procedimientos de ablación (66-69). La tendencia es comprender el mecanismo para mejorar los resultados de la ablación.

Como se ha mencionado las taquiarritmias inician a partir de un disparador y son mantenidas por mecanismos que las sostiene ("sustratos"). En la FA, los disparadores y el sustrato están definidos de forma imprecisa, sin embargo algunos de los disparadores están bien estudiados. En 1998, Haïssaguerre, *et al.* informó que la FA paroxística puede ser desencadenada por actividad ectópica de las venas pulmonares (VP). Identificando las fibras musculares del miocardio que se extienden desde la AI al ostium de las VP como disparadores y perpetuadores importantes para la FA, debido a la presencia de heterogeneidad del periodo refractario efectivo y de las propiedades de conducción por la anisotropía en estos sitios (48). De ahí que el método más común para la ablación de FA es el aislamiento de las VP. La recurrencia de la FA después del aislamiento de las VP ha provocado un creciente reconocimiento de que la FA puede ser causada por disparadores y sustratos no asociados a las VP (70-72).

La ablación de la FA está probablemente limitada por 2 factores principales. En primer lugar, las herramientas actuales no pueden crear lesiones duraderas, evidenciado por la reconexión de las VP y la presencia de "gaps" en las lesiones lineales demostrado en pacientes con FA recurrente posterior a la ablación (10, 65, 73). Karl-Heinz Kuck, *et al.*, en un estudio de pacientes con FA paroxística sintomática a quienes se les realizó aislamiento completo e incompleto (es decir, en los que se dejaron "gaps" durante el procedimiento de ablación) de VP. Mostró mayor recurrencia en el aislamiento incompleto, 62,2 % vs 79,2 % , aislamiento incompleto, $p = < 0,001$, y en el estudio de control realizado 3 meses, demostró que la reconducción de VP es alta en ambos grupos (69,9 % vs 89,3 %, respectivamente) (73).

En segundo lugar, una importante limitación de la ablación de la FA es que los mecanismos que perpetúan la AF no se han identificado (74). Estudios recientes demuestran que la inervación de los ganglios autonómicos cardíaco formar plexos ganglionares (PGs), que pueden actuar como disparadores y sustratos (75). Se ha demostrado que la ablación del ganglio estrellado y la denervación autonómica con la ablación de los plexos ganglionares situados cerca del ostium de la

VP, puede contribuir a la eficacia de los procedimientos, con menores tasas de recurrencia (76-78). El mapeo y la ablación de sustrato AF es uno de los aspectos más controvertidos dentro del campo de la ablación. La ablación de "sustrato" de la FA era sinónimo de lesiones extensas, con resultados variables. Existen tendencias mecanicistas para identificar focos susceptibles de ablación de fuentes localizadas (79, 80). Las fuentes localizadas para FA fueron descritas por Jalife, *et al.*, quien reveló rotores eléctricos que perpetúan la FA. Se han postulado mecanismos que perpetúan la FA como ondas desordenadas o múltiples de reentrada y, de esta manera se trata de explicar el éxito de la cirugía MAZE y líneas de ablación de "límite" de migración de ondas (81). Sin embargo, la ablación extensa e incluso el procedimiento MAZE pueden fallar en una proporción sustancial de pacientes, mientras que, la ablación muy limitado puede modular FA paroxística o persistente en algunos casos. En el 2011, el estudio CONFIRM (conventional ablation with or without focal impulse and rotor modulation, FIRM) informó que la FA es sostenida por los rotores localizados y circuitos de coordinación en la mayoría de los pacientes, utilizando el mapeo computarizado (82, 83). Este concepto ha sido apoyado por los primeros datos en que la ablación de las fuentes solo puede eliminar la FA. Varios grupos han demostrado ahora que la ablación de los rotores mejora los resultados del aislamiento solo de VP y han utilizado diversos métodos para confirmar la presencia de rotores en la FA (82-85).

La ablación con catéter ha evolucionado en muchos enfoques para crear lesiones lineales en las localizaciones anatómicas tales como el istmo entre la vena pulmonar inferior izquierda y el anillo mitral ("línea mitral") y del techo de la aurícula izquierda entre las venas pulmonares superiores o lesiones en la orejuela izquierda. Ha habido tema de debate en cuanto a su función, y sobre donde deben ser colocados. Las líneas incompletas pueden causar taquicardias auriculares iatrogénicas y es por ello que existe una tendencia hacia una reducción de la creación de líneas (especialmente en la válvula mitral) (67), y de tratar de limitar la cantidad de la destrucción del tejido durante la ablación debido a que la ablación generalizada puede aumentar las complicaciones y reducir la función auricular, ejemplificada por la promesa de individualizar las estrategias basadas en el mapeo de la FA que pueden reducir la ablación y mejorar los resultados a largo plazo (83, 86, 87).

Actualmente los estudios sobre crioablación demuestran que es tan eficaz y segura como la ablación por RF, y precisa de tiempos de procedimientos menores y es más reproducible. A pesar de estos resultados, la crioablación puede aumentar complicaciones como la lesión del nervio frénico y embolias cerebrales asintomáticas, y sus efectos implican más destrucción del tejido (88-90).

El procedimiento convergente, que combina el acceso quirúrgico endoscópico de la ablación epicárdica de la AI con ablación endocárdica con catéteter, ha demostrado tasas de éxito del 52%, y

con múltiples procedimientos del 80% (91). Además, se ha introducido catéteres de detección de fuerza que pueden ayudar a reducir el problema de la recurrencia (92).

Complicaciones de la ablación

Los riesgos específicos de la ablación de FA son reflejo potencialmente de la extensa ablación, así como la proximidad de las aurículas a anexos, como el esófago, los nervios frénicos, y grandes vasos. La seguridad de la ablación de FA ha aumentado, los datos de estudios multicéntricos de EE.UU. y Europa han demostrado consistentemente que los resultados del procedimiento mejoran con la experiencia (93). Los resultados de un registro en EE.UU. de más de 93,000 pacientes y la base de datos nacional de EE.UU. mostraron una tasa de mortalidad intrahospitalaria de 0.42%, y una tasa global de complicaciones del 6.29%, que fueron menores en centros de alto volumen (94). Se han informado que las complicaciones graves más importantes son el ataque isquémico transitorio (0.1%), taponamiento cardíaco (1-2%), estenosis de la vena pulmonar, y lesiones esofágicas graves que conduce a semanas fístula atrio-esófago después de la ablación. Se han demostrado lesiones “silenciosas” de sustancia blanca detectable por resonancia magnética en hasta un 10% de los pacientes tratados con RF y en crioablación (95, 96).

FACTORES DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA POSTERIOR A LA ABLACIÓN: ÍNDICE DE ASIMETRÍA Y MÉTODOS DE MEDICIÓN

A pesar de los avances en la terapia de ablación, las recurrencias de la FA son comunes y el número de pacientes que requieren procedimientos de repetición no es insignificante. Por lo tanto, predecir el éxito y el fracaso de ablación de FA ha ganado cada vez más atención (10).

En la búsqueda de mejores resultados, varios estudios han identificado factores predictivos que han sido implicados en el éxito de ablación que van desde los datos clínicos, comorbilidades, y características anatómicas. Estos factores podrían ayudar a identificar a los pacientes con mayor tasa de recurrencia, que necesitan atención adicional y el tratamiento probablemente modificado o seguimiento diferente (9, 67, 68).

Se sabe que la dilatación de la aurícula izquierda (AI) está asociada con la enfermedad avanzada de FA. Esta dilatación, denominada remodelado auricular, corresponde a la presencia de un sustrato de la promoción de la arritmia y se puede invertir con el control del ritmo (46). El grado de remodelación estructural de la AI a menudo se evaluó midiendo el volumen de la AI con ecocardiografía transtorácica 2D (ETT). En los estudios Framingham y en el Cardiovascular Health Study Left Atrial, mostró que el tamaño de la AI es un factor de riesgo independiente para el desarrollo posterior de la FA con un riesgo relativo de 1,39 por cada incremento adicional de 5 mm

en el tamaño de la AI (97, 98). Al mismo tiempo, la evidencia de los estudios prospectivos ecocardiográficos fueron consistentes en demostrar que la propia FA puede llevar a la dilatación auricular, independiente de los cambios del ventrículo izquierdo. Con el paso del tiempo, esta dilatación empeora también a causa de enfermedades cardíacas estructurales. Sobre esta base, la FA y la dilatación auricular pueden participar en un círculo vicioso que conduciría al mantenimiento de esta arritmia, y el tamaño de la AI pronto se convirtió en un criterio diagnóstico común para la selección de pacientes antes del aislamiento de VP (31, 46, 51, 52).

Sin embargo, de acuerdo con varios análisis multivariados actuales, la dilatación de la AI evaluada mediante ecocardiografía no es un predictor fiable de recurrencia. Esto puede estar relacionado con variaciones entre observadores en la evaluación de la AI y a la ausencia de criterios definidos para una evaluación de la dilatación de la AI por estudios de ecocardiografía transtorácica (ETT). La cuantificación del volumen de la AI por ETT en comparación con la tomografía computarizada cardíaca (TCC) o la resonancia magnética cardíaca (RMC) está generalmente subestimada en un 25-30% debido a la definición subóptima del contorno AI y a la hipótesis de remodelado geométrico (99).

Mejores resultados se alcanzan mediante la evaluación tamaño de la AI por ETT-3D que subestima por lo general el volumen de la AI en un 8% en comparación con la TCC o RMC (100, 101).

En el estudio realizado por Parikh S.S, *et al.*, evaluó las dimensiones de la AI por múltiples métodos de imagen en pacientes sometidos a ablación de la FA. El diámetro de la AI medido por ecocardiograma transesofágico (ETE) tuvo un beneficio incremental sobre el diámetro de la AI por ecocardiograma transtorácico (ETT) ($p=0,053$). El volumen de la AI mediante TCC tuvo un beneficio significativo sobre el diámetro de la AI medido por ETT tradicional ($p=0,015$). Demostró que el volumen por ETT no fue predictivo de los resultados de la ablación y como era de esperar, las dimensiones de la AI por ETT tuvieron una pobre correlación con los volúmenes medidos por TCC (102).

Se ha estudiado la medición del volumen de la AI por TCC y han mostrado una fuerte correlación con éxito la ablación de FA y el aumento de tamaño de la AI (103, 104). Además, nuevos equipos de TCC de 320 cortes logran visualizar los límites de la AI con resolución espacial más avanzada, comparable a la RM de 1,5 Teslas (105).

El poder predictivo incremental del volumen de la AI sobre el diámetro de la AI y al TCC sobre la ecocardiografía puede explicarse por varias razones. En primer lugar, las inexactitudes inherentes de una medición unidimensional de tamaño la AI han sido bien descritos. El tamaño de la AI puede ser sub-estimado de manera significativa bajo esta técnica, y rara vez la dilatación de la AI se produce en una sola dimensión. La ventaja de la TCC se deriva de la capacidad de visualizar toda la

cámara en imágenes 3D de manera fiable, reproducible y comparable entre los observadores, a pesar de una calidad de imagen distinta, la variación en el volumen de la AI, y las diferentes orientaciones de medición (105).

Las nuevas modalidades de imagen han proporcionado una mejor comprensión de la estructura de la AI y su significado. Sin embargo, hasta la fecha, poco se sabe acerca de los cambios característicos de la AI en términos de tamaño y simetría asociados con la progresión de la FA a partir de paroxística a persistente. Lo que ha dado lugar a la esfericidad como una nueva forma de describir los cambios anatómicos de la AI (106).

Esto en base al conjunto de resultados de varios estudios se ha establecido que la dilatación irregular de la AI podría reflejar las limitaciones físicas de la columna vertebral y el esternón y el cambio de las propiedades de la pared de la AI. La dilatación de la AI y el engrosamiento de la pared de la AI se sabe que están relacionados con los efectos de la FA crónica. La pared posterior de la AI, aunque es más delgada que el anterior, tiene una tensión de la pared superior y constituye el principal sustrato para la arritmia. La pared anterior más gruesa tiene un papel menor en la FA (107, 108).

Estudios anteriores han puesto de manifiesto una asociación entre el índice de esfericidad de la aurícula izquierda (LASI) y la recurrencia de la FA, lo que demuestra que a una mayor esfericidad de la AI resulta en un aumento del riesgo de recurrencia de la FA (106, 109-112). Bisbal F, *et al.* informó de que el proceso de remodelación de la AI asociada con la FA conduce a la deformación esférica de la AI y que la esfericidad de la AI, como una medida de la remodelación esférica, es un fuerte predictor independiente y de éxito de la ablación de la FA. Cabe destacar que esta deformación parece inducir a la dilatación principalmente de la parte posterior de la AI (106).

Los métodos relativamente nuevos que utilizan la RMC o la TCC para evaluar los cambios asimétricos que se producen en la AI han dado resultados muy prometedores. Nedios, *et al.*, hizo hincapié en la importancia de la remodelación asimétrica de la AI demostrado que la FA persistente se caracteriza principalmente por la dilatación de la AI en comparación con FA paroxística, ilustró las limitaciones al volumen de la AI utilizado actualmente, que no puede distinguir suficientemente entre los pacientes con FA persistente y aquellos con FA persistente a largo plazo. Por el contrario, el índice de asimetría no sólo demostró ser un fuerte predictor de recurrencia de FA tras el aislamiento de las venas pulmonares, sino también difirió significativamente en la identificación de pacientes con FA persistente y persistente de largo plazo (109). En otro estudio, Nedios, *et al.*, ilustra la superioridad de la TC en donde se evaluó la remodelación asimétrica sobre las mediciones del diámetro de la AI convencionalmente adquiridos por ETT en términos de predecir la recurrencia de la FA. La investigación anterior muestra grandes avances en la predicción de recurrencia de FA

mediante la evaluación de la geometría de la AI, pero también viene con limitaciones, ya que la radiación producida por TCC y el limitado acceso a la RMC hacen que sea casi imposible de utilizar estos métodos para todos los pacientes con FA (110).

Por ello, un estudio publicado recientemente en donde se utilizó como método de imagen el ETE, se trató de establecer si el índice de asimetría podría sustituirse por mediciones del diámetro longitudinal y transversal de la AI para predecir la recurrencia de FA. Se observó que un mayor índice de asimetría, reduce las posibilidades de que el mantenimiento del ritmo sinusal durante el período de seguimiento de 12 meses. En este estudio se utilizó un valor de corte clínicamente aplicable de una LASI $< \text{ó} > 0.9$, que puede ayudar a identificar a los pacientes con un riesgo significativamente mayor de recurrencia de FA (111).

En relación a los métodos de imagen que intentan evaluar de manera cuantitativa la fibrosis y el significado clínico que tiene en la FA (112), McGann, *et al.*, informó de que la fibrosis auricular evaluada por captación tardía de imágenes de RMC se asoció con una pobre respuesta a la terapia de ablación con catéter para la FA. Llegaron a la conclusión de que los pacientes con un reforzamiento de 430% mostraron un resultado pobre al procedimiento con una tasa de fracaso del 470%. La localización de la fibrosis auricular era más frecuente en parte inferior que en la parte posterior de la AI. Teniendo en cuenta los órganos que rodean la AI, la parte inferior de la AI probablemente es más fácilmente dilatable en comparación con la pared posterior de la AI (113).

Se han tratado de establecer otros parámetros por TCC como factores predictivos para éxito de ablación como lo publicado por McLellan AJ, *et al.*, y Sohns C, *et al.*, con respecto a la anatomía de las VP. Se ha informado de la presencia de una VP común izquierda se asocia con una mayor éxito probablemente porque podría facilitar una mayor fuerza de contacto, y que el mínimo riesgo de estenosis PV permitiría una ablación ligeramente más profunda (114, 115). Uijl, *et al.*, han investigado los efectos de las dimensiones de la AI, las dimensiones de las VP, y la anatomía de las VP en los resultados de ablación de FA en una población de pacientes similar (72% en la FA paroxística, el 28% de FA persistente). Llegaron a la conclusión de que un aumento del diámetro antero-posterior de la AI y una anatomía normal de las VP derecha fueron factores independientes de riesgo de recurrencia de FA (116). Sin embargo, aún no están claros todos los aspectos anatómicos que influyen en el éxito de la ablación de FA.

REVERSIÓN DE LA REMODELACIÓN ESFÉRICA DE LA AURÍCULA IZQUIERDA DESPUÉS DEL AISLAMIENTO DE VENAS PULMONARES

La presencia de la FA aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y de la mortalidad. Estudios previos han demostrado que hasta un 30% de FA paroxística evolucionará a FA crónica

durante el seguimiento (117). Se ha publicado el efecto "de protección" de la ablación con catéter en la progresión de la enfermedad y la incidencia de la insuficiencia cardiaca y de las hospitalizaciones. Una publicación reciente de Jongnarangsin, *et al.*, informaron de una tasa de progresión de paroxística a FA persistente de 0,6% por año después del aislamiento de VP, comparado con el 9% en los pacientes tratados farmacológicamente. La FA paroxística se asoció con una mejora de los resultados de remodelación de la AI en esta serie de casos (118). Por lo tanto, la hipótesis de que una estrategia de control del ritmo basado en el aislamiento de las VP temprano en el curso de la FA (paroxística) puede mejorar la Reversión de la Remodelación (RR) esférica, prevenir la progresión de la remodelación estructural, y por lo tanto evitar las complicaciones relacionadas con FA. En base a esto se ha descrito el efecto de la ablación con catéter de la FA en el tamaño de la AI, mostrando una reducción tanto de diámetro y del volumen de la AI posterior al procedimiento. Este proceso se ha llamado Reversión de la Remodelación (RR) (119). Bisbal F. *et al.*, en el estudio que sugiere fuertemente que la RR real después del aislamiento de las PV podría ser evaluado de una mejor manera por una combinación de la modificación de la geometría de la AI, por los cambios demostrados en la esfericidad de la AI, y la reducción de volumen de la AI (120). Por otro lado, Richter, *et al.* reporta una asociación entre los niveles más altos de metaloproteinasas-9 de matriz y la transformación del factor de crecimiento- β 1, los marcadores de la cicatrización, y una mayor disminución en el tamaño de la AI (121).

CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO

Como se ha mencionado anteriormente, la supresión de los mecanismos que ocasionan y perpetúan la FA constituye uno de los mayores desafíos que se tiene en la actualidad. Se ha establecido una clara asociación con factores de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado en varios estudios, que la modificación de dichos factores de riesgo tiene un gran impacto significativo en la evolución de la enfermedad (9, 67). Uno de los estudios que apoya esta conducta preventiva y terapéutica es estudio publicado por Pathak R, *et al.*, en donde incluyeron 1,415 pacientes, y evaluaron el impacto a largo plazo de la pérdida de peso y las fluctuación del peso en el control del ritmo en pacientes obesos con FA. En el análisis multivariado se demostró que la pérdida de peso y la fluctuaciones en el peso eran factor independiente para control del ritmo (68). En base a esto, queda claro que el tratamiento de la FA no solo se debe enfocar en administrar antiarrítmicos y en realizar la ablación para tratar eliminar los estímulos desencadenantes. Sino en modificar los procesos comórbidos que contribuyen a desencadenar o perpetuar la arritmia. De esta manera, se está tratando de identificar todos aquellos factores de riesgo asociados al síndrome metabólico y el impacto del control de estos para aumentar las posibilidades de éxito en el control de esta arritmia (122).

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El uso de la ablación ha sido alentado para su aplicación debido a los pobres resultados de la terapia farmacológica en el control del ritmo y de la frecuencia ventricular en sujetos con FA. La ablación se utiliza cada vez más para tratar la FA y es superior a la terapia farmacológica para los pacientes con FA paroxística y persistente. Sin embargo, la FA es una enfermedad compleja y el éxito general de la ablación sigue siendo inferior en la FA en comparación que para otras arritmias, a pesar de los éxitos notables observado en los pacientes de forma individual.

Centrados en la investigación traslacional es importante examinar las tendencias en el campo de la ablación con catéter, la definición de los mecanismos fisiopatológicos de la FA y la traducción a mejorar las estrategias de tratamiento y los resultados en pacientes individuales. Existen factores clínicos asociados a un mayor riesgo de progresión de la FA de paroxística a permanente, así mismo asociados a un mayor riesgo de recurrencia después de la ablación de venas pulmonares. El denominado remodelado auricular, como parte del mecanismo que promueve y mantiene la arritmia, actualmente es uno de los principales enfoques en el campo de la investigación.

IV. JUSTIFICACION

Sobre la base de estos hechos, por medio de estudios de imagen se ha tratado de establecer las alteraciones estructurales de la AI y su significado clínico. Sin embargo, hasta la fecha, poco se sabe acerca de los cambios característicos de la AI en términos de tamaño y asimetría que proporcionen una mejor comprensión de las alteraciones morfológicas de la AI asociados con la progresión de la fibrilación auricular y el éxito al tratamiento de ablación de venas pulmonares.

La investigación de diversos predictores se justifica en la finalidad de establecer las bases que sustenten una mayor eficiencia en el manejo y en el mejor pronóstico de los pacientes afectados.

V. OBJETIVOS

Objetivo General

- ◆ Evaluar el índice de asimetría de la aurícula izquierda y la correlación como factor de riesgo de recurrencia de FA después de la ablación de venas pulmonares.

Objetivos Especificos

- ◆ Determinar las alteraciones estructurales de la aurícula izquierda que se asocian a un mayor riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad.

- ◆ Establecer los factores clínicos de recurrencia para FA después de la tarepia de ablación de venas pulmonares.

VI.- METODOLOGIA.

Diseño

Se trata de un estudio de casos y controles, observacional, comparativo y transversal.

Muestra

Casos: En este estudio se incluyeron a pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular que se sometieron a ablación de venas pulmonares en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido entre marzo 2012 y mayo 2016. Grupo 1, sujetos con recurrencia de FA después de la ablación de venas pulmonares por radiofrecuencia. Grupo 2, sujetos sin recurrencia de FA después de la ablación de venas pulmonares por radiofrecuencia.

Criterios de Inclusión de los Casos

Pacientes con FA a los que se les realizó ablación de venas pulmonares, sin restricción de edad y sexo.

Criterios de Exclusión de los Casos

Pacientes con FA que fueron sometidos a ablación de venas pulmonares que no contaran con estudio de tomografía de venas pulmonares

Pacientes con FA que fueron sometidos a ablación de venas pulmonares que contaran con estudio de tomografía de venas pulmonares, pero que la tomografía no fuera adecuada para realizar las mediciones de aurícula izquierda por mala calidad o por artificios de movimiento.

Pacientes a los que no se les dió seguimiento después del procedimiento.

Criterios de inclusión de los Controles.

Quince individuos a los que se les realizó angiotomografía coronaria en el Centro Médico ABC en el periodo de septiembre 2012 a mayo 2016, sin historial de FA, y sin evidencia de enfermedad cardiaca orgánica fueron usados como grupo control.

Variables

En todos los pacientes se analizaron una serie de variables demográficas, clínicas, comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de las Variables.

Variable	Definición de la Variable	Tipo de Variable	Manera de Calificarla
Variables Demográficas			
Edad	Edad en años del paciente	Numérica	
Género	Hombre, Mujer	Dicotómica	1.- Mujer 2.- Hombre
Variables Clínicas			
Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Numérica	
Clasificación de la OMS de Obesidad	En la clasificación de sobrepeso y obesidad en edad adulta propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el punto de corte para definir peso normal, IMC de 18,5-25 kg/m ² ; sobrepeso, IMC de 25 – 29, kg/m ² ; obesidad grado I, de 30-34.9 kg/m ² ; obesidad grado II, de 35-39.9 kg/m ² , obesidad mórbida, es de un valor de IMC \geq 40 kg/m ² .	Nominal	1.Normal 2. Sobrepeso 3. Obesidad grado I 4. Obesidad grado II 5. Obesidad Mórbida
Actividad Física Intensa	Según la definición de la OMS. Actividad física intensa (aproximadamente > 6 MET).	Dicotómica	0= No 1=Si
Alcoholismo	Consumo de alcohol al menos una vez por semana	Dicotómica	0= No 1=Si
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	Pacientes con diagnóstico previo de HAS, los cuales se encuentran o no en tratamiento activo	Dicotómica	0= No 1=Si
Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)	Pacientes con diagnóstico previo de SAOS, los cuales se encuentran o no en tratamiento activo	Dicotómica	0= No 1=Si
Ataque Isquémico Transitorio (ATI)	Paciente con diagnóstico previo de ataque isquémico transitorio (AIT)	Dicotómica	0= No 1=Si
Accidente Vascular Cerebral (AVC)	Paciente con diagnóstico previo de accidente vascular cerebral (AVC) con o sin secuelas	Dicotómica	0= No 1=Si
Diabetes Mellitus (DM)	Pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus, los cuales se encuentran o no en tratamiento activo	Dicotómica	0= No 1=Si
Intolerancia a la Glucosa (IG)	Pacientes con diagnóstico previo de intolerancia a la glucosa, los cuales se encuentran o no en tratamiento activo	Dicotómica	0= No 1=Si
Dislipidemia	Pacientes con diagnóstico previo de dislipidemia, los cuales se encuentran o no en tratamiento activo	Dicotómica	0= No 1=Si
Cardiopatía Estructural	Enfermedad coronaria, disfunción sistólica con fracción de expulsión deteriorada (FEVI <40%), hipertrofia del ventrículo izquierdo 0.15 mm, cardiopatía valvular: insuficiencia y/o estenosis valvular, y válvula protésica	Dicotómica	0= No 1=Si
Insuficiencia Cardíaca (IC)	Paciente con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, con FEVI reducida o FEVI preservada	Dicotómica	0= No 1=Si
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	Escala de riesgo cardioembólico. Disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva (dentro de 100 días), 1 punto; hipertensión arterial sistémica (presión arterial >160 mmHg), 1 punto; diabetes mellitus, 1 punto; isquemia cerebral previa (accidente vascular cerebral o ataque isquémico transitorio), 2 puntos; enfermedad vascular (infarto al miocardio, enfermedad arterial vascular periférica, o aterosclerosis aortica), 1 punto; edad 65-74 años, 1 punto; edad >75 años, 2 puntos; sexo femenino, 1 punto. Puntuación máxima posible, 9 puntos.	Numérica	

HAS-BLED	<p>Escala de riesgo de sangrado.</p> <p>H: hipertensión presión arterial sistólica >160 mmHg, 1 punto.</p> <p>A: función renal alterada; diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$, ó función hepática alterada; enfermedad hepática crónica (cirrosis, etcétera) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (por ejemplo, bilirrubina >2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/ alaninaminotransferasa/ fosfatasa alcalina >3 veces el límite superior normal, etcétera), 1 punto cada una.</p> <p>S: enfermedad vascular cerebral; antecedente de haber sufrido un evento vascular cerebral o isquemia cerebral transitoria; 1 punto.</p> <p>B: historia de sangrado previo o predisposición al sangrado (diátesis, anemia, etcétera), 1 punto.</p> <p>L: INR lábil; valor inestable, elevado o con poco tiempo en el intervalo terapéutico (< 60 %), 1 punto.</p> <p>E: edad avanzada > 65 años, 1 punto.</p> <p>D: fármacos (drugs), uso concomitante de fármacos como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etcétera, 1 punto.</p> <p>Puntuación máxima posible, 9 puntos.</p>	Numérica	
EHRA	<p>Puntuación de la Escala de la European Heart Rhythm Association (EHRA) de los síntomas relacionados con fibrilación auricular.</p> <p>Clase 1, Sin síntomas; Clase 2a, Síntomas mínimos. La actividad diaria normal no está afectada; Clase 2b, Síntomas moderados. La actividad diaria normal no está afectada pero el paciente está preocupado por los síntomas. Clase 3, Síntomas graves. La actividad diaria normal está afectada; Clase 4, Síntomas incapacitantes. Se interrumpe la actividad diaria normal.</p>	Nominal	1, 2a, 2b, 3, 4
Antiarrítmicos	Uso de antiarrítmicos antes del procedimiento de ablación	Dicotómica	0= No 1=Si
Antiarrítmicos posterior a la ablación	Uso de antiarrítmicos después del procedimiento de ablación	Dicotómica	0= No 1=Si
Tipo Tratamiento Antiarrítmico	Tipo de tratamiento antiarrítmico recibido antes de procedimiento	Nominal	
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Dicotómica	0= No 1=Si
Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA)	Uso de antagonistas del receptor de angiotensina II	Dicotómica	0= No 1=Si
Estatinas	Uso de estatinas	Dicotómica	0= No 1=Si
Digital	Uso de digital	Dicotómica	0= No 1=Si
Calcioantagonista	Uso de calcioantagonistas	Dicotómica	0= No 1=Si
Betabloqueador	Uso de betabloqueadores	Dicotómica	0= No 1=Si
Propafenona	Uso de propafenona	Dicotómica	0= No 1=Si
Amiodarona	Uso de amiodarona	Dicotómica	0= No 1=Si
Dronedarona	Uso de dronedarona	Dicotómica	0= No

			1=Si
Disopiramida	Uso de disopiramida	Dicotómica	0= No 1=Si
Sotalol	Uso de sotalol	Dicotómica	0= No 1=Si
Anticoagulación Oral	Uso de tratamiento anticoagulante oral antagonista de la vitamina K o anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K	Dicotómica	0= No 1=Si
Anticoagulación Oral posterior a la ablación	Uso de tratamiento anticoagulante oral antagonista de la vitamina K o anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K, posterior a la ablación	Dicotómica	0= No 1=Si
Tiempo de evolución de la fibrilación auricular	Tiempo desde el diagnóstico o inicio de los síntomas atribuidos a la fibrilación auricular, expresado en meses	Numérica	
Fibrilación Auricular paroxística	Fibrilación auricular autolimitada, normalmente dentro de las 48 h. Aunque los paroxismos de fibrilación auricular pueden continuar hasta 7 días.	Dicotómica	0= No 1=Si
Fibrilación Auricular persistente	Cuando un episodio de fibrilación auricular dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.	Dicotómica	0= No 1=Si
Fibrilación Auricular persistente de larga duración	Fibrilación auricular que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.	Dicotómica	0= No 1=Si
Fibrilación Auricular permanente	El término se utiliza cuando se ha tomado una decisión conjunta por parte del paciente y el clínico de cesar los esfuerzos para restaurar y/o mantener el ritmo sinusal. La aceptación de la FA representa una actitud terapéutica por parte del paciente y del clínico en lugar de un atributo fisiopatológico inherente a la FA.	Dicotómica	0= No 1=Si
Fibrilación Auricular No valvular	Fibrilación auricular en ausencia de estenosis mitral reumática, cambio valvular mecánica o biológica o la reparación de la válvula mitral	Dicotómica	0= No 1=Si
Antecedente de otra arritmia	Diagnóstico previo de arritmia diferente a la fibrilación auricular	Dicotómica	0= No 1=Si
Ablación previa de otra arritmia	Ablación previa de una arritmia diferente a la fibrilación auricular	Dicotómica	0= No 1=Si
Detección de otra arritmia durante el estudio electrofisiológico	Diagnóstico de arritmia diferente a la fibrilación auricular durante el estudio electrofisiológico	Dicotómica	0= No 1=Si
Ablación de arritmia diferente a la fibrilación auricular durante el estudio electrofisiológico	Ablación de arritmia diferente a la fibrilación auricular durante el estudio electrofisiológico	Dicotómica	0= No 1=Si
Ablación de fibrilación auricular	Aislamiento de las venas pulmonares con radiofrecuencia	Dicotómica	0= No 1=Si
Número de ablación de fibrilación auricular	Número total de procedimientos a los que se ha sometido el paciente para aislamiento de venas pulmonares	Dicotómica	0= No 1=Si
Recurrencia Temprana	La recurrencia temprana de la fibrilación auricular se definió como cualquier recurrencia mayor a 30 segundos, durante los 3 primeros meses de seguimiento	Dicotómica	0= No 1=Si
Recurrencia Tardía	La recurrencia tardía se definió como cualquier episodio de fibrilación auricular mayor a 30 segundos después de los 3 meses de seguimiento	Dicotómica	0= No 1=Si
Complicaciones	Complicaciones debidas al procedimiento de ablación	Dicotómica	0= No 1=Si
Éxito del	Ausencia de recurrencia de la fibrilación auricular o	Dicotómica	0= No

procedimiento	control de los síntomas asociados a la fibrilación auricular, después de los tres meses del último procedimiento de aislamiento de venas pulmonares por radiofrecuencia		1=Si
Fracaso del procedimiento	Recurrencia de la fibrilación auricular o no control de los síntomas asociados a la fibrilación auricular, después del periodo de 3 meses posterior a aislamiento de VP por radiofrecuencia	Dicotómica	0= No 1=Si
Variables Morfológicas			
Venas Pulmonares	Número de venas pulmonares aisladas	Numérica	
Volúmen de la aurícula izquierda (AI)	Volúmen del la AI determinado por tomografía en 3D	Numérica	
Volúmen indexado de la aurícula izquierda	Volúmen del la AI determinado por tomografía en 3D indexado a la superficie corporal del paciente	Numérica	
Diámetro Antero-Posterior de AI	Distancia entre las paredes anterior y posterior de la aurícula izquierda	Numérica	
Diámetro Septum-Lateral de AI	Distancia entre las paredes septal y lateral de la aurícula izquierda	Numérica	
Diámetro longitudinal de AI	Distancia entre el plano valvular mitral y la parte superior de la aurícula izquierda	Numérica	
Índice SL/longitudinal de AI	Índice del diámetro septum-lateral entre diámetro longitudinal	Numérica	
Índice AP/longitudinal de AI	Índice del diámetro septum-lateral entre diámetro longitudinal	Numérica	

Adquisición de Imágenes de TC

Todos los pacientes fueron sometidos a tomografía con contraste utilizando una doble fuente, escáner de 64 multicortes. La adquisición de imágenes se realizó durante la apnea inspiratoria y una inyección de contraste de 80 ml de contraste yodado, a una velocidad de 5 ml/s , después de un tiempo de inyección de una dosis extra de persecución (20 ml, 5 ml/s). Escaneo se realizó sincronizado para el ciclo cardiaco en la dirección cráneo-caudal desde el arco aórtico hasta el diafragma. Parámetros de imagen incluyen: 120 KV, 850 mAs, colimación del haz 0,6 mm y 0,32s Tiempo de rotación. La reconstrucción del espesor de corte de imagen fue de 0,76 mm y de campo de visión fue de 20 cm.

Una reconstrucción en 3D de la AI y las venas pulmonares (PV) se realizó en una matriz de píxeles 512 x 512. En los pacientes con ritmo sinusal, la fase de fin de sístole correspondiente al final de la diástole auricular, justo antes de abertura de la válvula mitral, se seleccionó para la evaluación. Respectivamente, en los pacientes con FA, se seleccionó y se evaluó la fase con el volúmen máximo de la AI.

Análisis de Imágenes

El volumen máximo de la aurícula izquierda, después de la exclusión de la orejuela auricular y de las venas pulmonares, se calculó mediante un algoritmo automático de la reconstrucción 3D segmentado. El volumen de la orejuela izquierda no se incluyó en el volumen de la AI. Se midió el diámetro de la aurícula izquierda en el plano antero-posterior (AP) y septum-lateral (SL) (Figura 1), y se calculó la relación de estos dos diámetros con el diámetro longitudinal (SL/longitudinal y AP/longitudinal), dicha relación se definió como un índice de asimetría (IA). Los mismos parámetros se estudiaron de manera similar a partir de los datos de la tomografía computarizada cardíaca del grupo de control. Las mediciones se obtuvieron por un operador y luego se compararon las mediciones 2 semanas más tarde, por el mismo investigador y un segundo revisor independiente de una manera ciega.

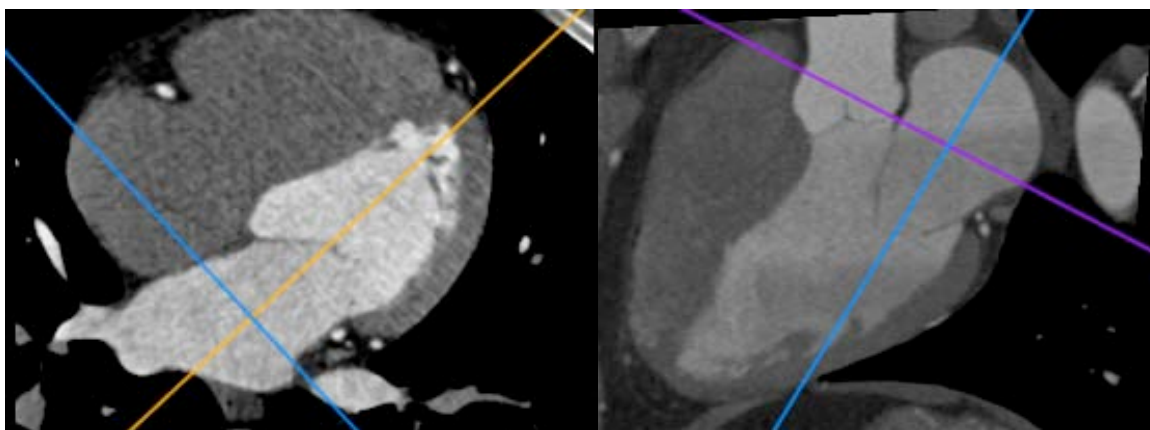


Figura 1. Dimensiones de la AI, de fueron evaluadas en 3 direcciones ortogonales utilizando reformateo multiplanar. (A) Dimensión septum-lateral en dirección transversal. (B) Dimensiones en dirección antero-posterior y longitudinal.

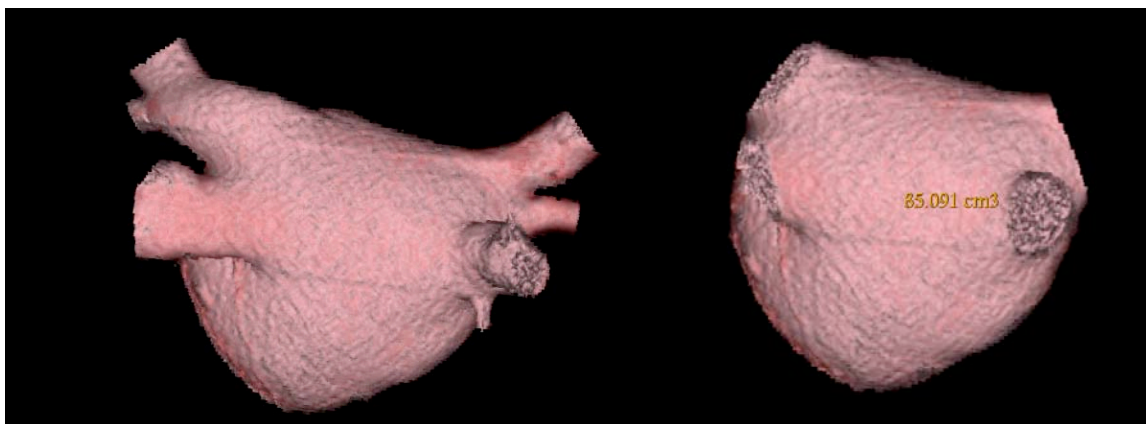


Figura 2. Cálculo del volumen de la AI, después de la exclusión de la OI y de las VP, mediante un algoritmo automático de la reconstrucción 3D por tomografía.

Procedimiento de Ablación

El procedimiento de ablación se realizó bajo sedación con vigilancia del estado respiratorio y circulatorio. En resumen, un catéter cuadripolar (tipo Josephson) se inserta a través de la vena femoral y se coloca en una posición estable en el ápice del ventrículo derecho. Un catéter de diagnóstico decapolar (St. Jude Medical) se insertó en el seno coronario, y se realizaron dos punciones transeptales. Se administró heparina intravenosa para mantener el tiempo de coagulación en alrededor de 300 segundos. Después de la angiografía rotacional y la reconstrucción 3D de la AI y PV. Un catéter de ablación (Navistar Thermocool) y un catéter de mapeo decapolar (Lasso) se inserta en la AI y en la VP respectivamente, para facilitar la ablación del ostium. El punto final del procedimiento fue el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares todas las definidas como bloqueos de entrada (la eliminación de los potenciales de PV en el catéter Lasso) y el bloque de salida (sin captura de AI durante la estimulación en todos los polos del catéter Lasso).

El control de la anticoagulación se maneja de manera variable, dependiendo de cada electrofisiólogo. No se tuvo registro exacto del método utilizado en cada paciente.

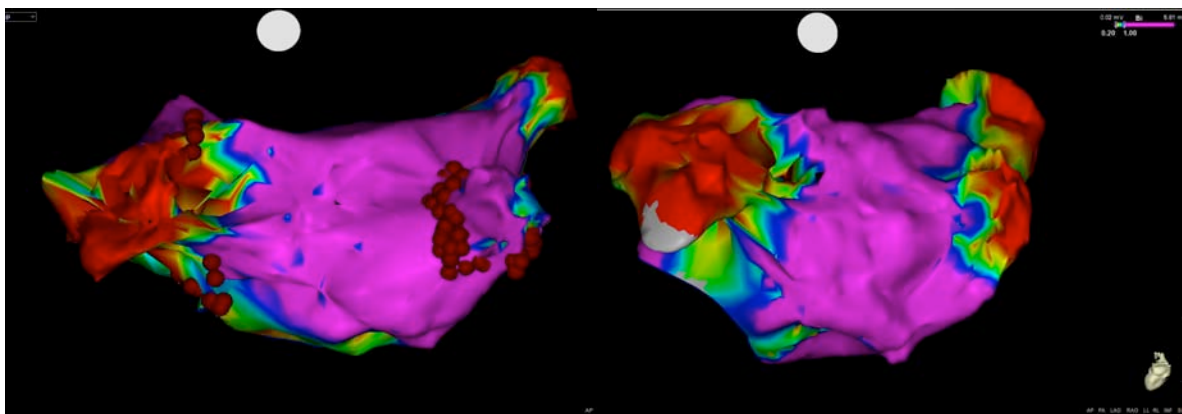


Figura 3. Mapa de voltaje de la aurícula izquierda con sistema CARTO de una paciente con FA al que se le había realizado aislamiento de venas pulmonares previamente. (A) Muestra aislamiento de vena pulmonar común derecha y de la vena pulmonar superior izquierda. La Vena pulmonar inferior izquierda muestra reconexión. (Los puntos rojos corresponden a los sitios de ablación con radiofrecuencia). (B) Mapa de voltaje posterior al aislamiento de venas pulmonares con radiofrecuencia.

Seguimiento

Los pacientes fueron atendidos en la consulta externa de cada médico tratante. La frecuencia de valoración fue variable en cada paciente. Se realizó el seguimiento con estudio Holter de 24 horas y electrocardiograma en cada consulta. La recurrencia de FA se define como cualquier episodio de FA documentada con una duración de más de 30 segundos. Los primeros 3 meses después de la ablación fue un período de supresión durante el cual también se evaluaron las recurrencias de FA. La terapia con medicamentos anti-arrítmico se continuó al menos durante mínimo un mes en todos los pacientes y en el 100% continúan con algún tipo de antiarrítmico. No se logro obtener un registro de la duración y la frecuencia de sus síntomas.

En los pacientes que se sometieron a más de un procedimiento de ablación de VP se realizó una segunda TC de VP para la documentación de cualquier estenosis de VP.

Análisis Estadístico

Los datos continuos con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar, los que no mostraron distribución normal con mediana y valores (mínimo-maximo). Los datos en general con números absolutos, relativos y porcentaje. La comparación entre dos grupos fue evaluada mediante χ^2 o la prueba exacta de Fisher. En la evaluación comparativa de las medias de dos grupos y debido al tamaño pequeño de la muestra s utilizamos U de Mann-Whitney, y para la comparación de mas de dos grupos con un solo factor Kruskal-Wallis. La variabilidad inter y intraobservador se calculo mediante concordancia Kappa. Para evaluar confiabilidad es decir acuerdo absoluto, se realizó mediante correlación intra-clase.

Se realizo un análisis de regresión logística para evaluar los predictores de la recurrencia de AF después del último procedimiento. Las variables se incluyeron en el análisis bivariado con criterios de $p < 0,05$ para la inclusión y $p > 0,10$ para la eliminación del modelo. Un valor de p fue ≤ 0.05 considerábamos significativa. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.) y R versión 2.14.1.

VII.- RESULTADOS.

Con base en los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 15 sujetos, el 100% permanecieron en el estudio.

Características de los Pacientes

Las características de los pacientes en base a grupos de control, recurrencia y no recurrencia se observan en las tablas 1 y 2. El 93% de los pacientes eran hombres, la edad media fue de 52 ± 8 , sin diferencia significativa entre ellos. Hubo una tendencia a un mayor IMC y el antecedente de actividad física intensa en el grupo de pacientes con fibrilación auricular en comparación a los controles ($p=0.09$, $p=0.05$, respectivamente). No se detectaron diferencias significativas entre las características y comorbilidades analizadas entre los pacientes con FA recurrente y no recurrente.

Tabla 2. Comparación de las características entre grupos control, sin y con recurrencia de la FA.

	Total, n=30	Control, n=15	No recurrencia, n=7	Recurrencia, n=8	Valor de p
Hombres	28(98)	14(98)	7(100)	7(88)	1.0
Edad	52 ± 8	52 ± 7	48 ± 6	53 ± 10	0.37
IMC	27 ± 4	25 ± 3	29 ± 5	29 ± 4	0.09
Comorbilidades					
HAS	7(23)	2 (13)	2(29)	3(38)	0.41
SAOS	3(10)	0	2(29)	1(13)	0.11
AIT	1(3)	0	1(14)	0	0.19
AVC	0	0	0	0	0
DM/IG	0/1(3)	0	0	0/1(13)	0/0.25
Alcoholismo	3(10)	0	1(14)	2(25)	0.15
Dislipidemia	7(23)	4(27)	1(14)	2(25)	0.81
AFI	2(7)	0	0	2(25)	0.05
CI	0	0	0	0	0
CV	0	0	0	0	0
Historia de IC	0	0	0	0	0

IMC (Índice de masa corporal). HAS (Hipertensión Arterial Sistémica). SAOS (Síndrome de apnea obstructiva del sueño). ATI (Ataque Isquémico Transitorio), AVC (Accidente vascular cerebral). DM (Diabetes Mellitus). IG (Intolerancia a la Glucosa). AFI (Actividad Física Intensa), NS (No significativa). CI (Cardiopatía Isquémica), CV (Cardiopatía valvular), IC (Insuficiencia Cardíaca).

Tabla 2. Comparación de las características entre grupos sin y con recurrencia de FA.

	TotaL, n=15	No recurrencia, n=7	Recurrencia, n=8	Valor de p
Sexo, hombres	14(93)	7(100)	7(88)	1
Edad	52±8	48±6	53±10	0.23
IMC, Kg/m2	27±4	29±5	29±4	0.95
Comorbilidades				
HAS	7(47)	2(29)	3(38)	0.5
SAOS	3(20)	2(29)	1(13)	0.44
AIT	1(6)	1(14)	0	0.46
AVC	0	0	0	0
Diabetes Mellitus	0	0	0	0
Intolerancia a la glucosa	1(7)	0	1(13)	0.53
Alcoholismo	3(20)	1(14)	2(25)	0.55
Dislipidemia	7(47)	1(14)	2(25)	0.55
Actividad Física Intensa	2(13)	0	2(25)	0.26
Sobrepeso	11(73)	4(57)	7(88)	0.28
Obesidad I	1(7)	1	0	0.46
Obesidad II	2(13)	1	1	1
Obesidad Mórbida	0	0	0	0
Cardiopatía Valvular	0	0	0	0
Cardiopatía isquémica	0	0	0	0
Historia de IC	0	0	0	0
CHA2DS2-VASc (0/1/2)	11/3/1	6/1/0	5/2/1	0.56/1/1
HAS-BLED (0/1)	12/3	6/1	6/2	1
EHRA (1/2a, 2b/3/4)	2/4/9/0	0/2/5/0	2/2/4/0	0.46/1/0.060/0
IECA	1(7)	1(14)	0	0.46
ARA	2(13)	1(14)	1(13)	0.73
Estatinas	0	0	0	0
Digital	0	0	0	0
Calcioantagonista	0	0	0	0
Betabloqueador	6(40)	2(29)	4(50)	0.37
Propafenona	8(53)	3(43)	5(63)	0.40
Amiodarona	6(40)	3(43)	3(4)	0.62
Dronedarona	2(13)	0	2(25)	0.46
Sotalol	5(33)	4(58)	1(13)	0.10
Anticoagulación Oral	12(80)	5(71)	7(88)	1
Tiempo de evolución FA	24(1-204)	53(1-204)	22(2-120)	0.53

IMC (Índice de masa corporal). HAS (Hipertensión Arterial Sistémica). SAOS (Síndrome de apnea obstructiva del sueño). ATI (Ataque Isquémico Transitorio), AVC (Accidente vascular cerebral). AFI (Actividad física intensa), NS (No significativa), IC (Insuficiencia Cardíaca). IECA (Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina). ARA (Antagonistas de los Receptores de Aldosterona).

Resultados de Ablación

La media de en un periodo de seguimiento fue de 24 meses (intervalo 1-204 meses); un total de 8 (53%) pacientes presentaron algún tipo de recurrencia, 5 (63%) pacientes tuvieron recurrencia temprana; un segundo procedimiento de ablación de FA se realizó en 5 (63%) pacientes. El éxito de la ablación se estableció en 9 (60%) pacientes; con un solo procedimiento el porcentaje de éxito fue de 47%, y con dos procedimientos del 60%. Del total de pacientes con recurrencia solo 1 (12%) paciente tenía FA persistente, el resto (88%) FA paroxística (Tabla 3). Se realizó TAC de venas pulmonares a todos los pacientes que se sometieron a un segundo procedimiento y en el 100% se excluyó estenosis significativa (reducción del 50% del diámetro) de las venas pulmonares.

Tabla 3. Resultados de la ablación por radiofrecuencia.

Paciente	Primer Ablación RF	Recurrencia Temprana	Recurrencia Tardía	Segunda Ablación RF	Recurrencia Temprana	Recurrencia Tardía	Fracaso	Éxito
RGZ	+	+	-	-	-	-	+	-
GFKS	+	+	-	+	-	-	-	+
DBM	+	-	-	-	-	-	-	+
GSGR	+	-	+	-	-	-	+	-
MDCS	+	-	-	-	-	-	-	+
CGCD	+	-	+	+	-	-	-	+
OJCHR	+	+		+	+	-	+	-
MMO	+	-	+	-	-	-	+	-
JIEO	+	+	-	+	-	+	+	-
CSD	+	-	-	-	-	-	-	+
LAAP	+	-	-	-	-	-	-	+
LAMT	+	-	-	-	-	-	-	+
MPV	+	+	-	+	+	-	+	-
FRG	+	-	-	-	-	-	-	+
MFFM	+	-	-	-	-	-	-	+

Hallazgos Morfológicos de la Aurícula Izquierda

Al comparar con el grupo control, los pacientes con fibrilación auricular fue significativamente mayor el diámetro antero-posterior (27.18 ± 5.18 vs. 36.08 ± 5.4 , $p=0.0001$), y el diámetro septum-lateral (33.45 ± 4.1 vs. 40.27 ± 7.78 , $p=0.007$). La diferencia entre el volúmen de la aurícula izquierda (66.0 ± 13.53 Vs 95.89 ± 45.35 , $p=0.02$), el volúmen indexado (34.45 ± 6.15 vs. 46.65 ± 19.10 , $p=0.03$), el Índice antero-posterior/longitudinal (0.486 ± 0.088 vs. 0.577 ± 0.090 , $p=0.01$), también demostró significancia estadística en los pacientes con FA, no así en el caso del diámetro longitudinal y el índice SL/longitudinal en donde solo se observa una tendencia (Tabla 4).

De los parámetros medidos en AI en el grupo control al compararlos con los grupos de no recurrencia, la única diferencia significativa se presentó en el diámetro antero-posterior (36 ± 5 vs. 25.37 ± 4.7 , $p=0.002$). Hubo diferencia significativa entre el grupo control y con recurrencia en todos los parámetros de medición de la AI a excepción de los índices SL/longitudinal (0.64 ± 0.11 vs. 0.660 ± 0.94 , $p=11$) y AP/longitudinal (0.57 ± 0.09 vs. 0.550 ± 0.07 , $p=0.8$) (Tabla 5)

Tabla 4. Comparación de los volúmenes, diámetros e índices de asimetría entre grupo control y grupo con FA.

Variable	Control, n=15	Casos, n=15	p
Volúmen, AI	66.0 ± 13.53	95.89 ± 45.35	0.02
Volúmen indexado, AI	34.45 ± 6.15	46.65 ± 19.10	0.03
Diámetro AP	27.18 ± 5.18	36.08 ± 5.4	0.0001
Diámetro SL	33.45 ± 4.1	40.27 ± 7.78	0.007
Diámetro longitudinal	58.2 ± 6.69	62.98 ± 8.2	0.09
Índice SL/longitudinal	0.599 ± 0.079	0.643 ± 0.118	0.24
Índice AP/longitudinal	0.486 ± 0.088	0.577 ± 0.090	0.01

AI (Aurícula Izquierda), AP (Antero Posterior), SL (Septum Lateral)

Tabla 5. Comparación de volúmenes, diámetros e índices de asimetría entre grupo control y subgrupos de FA.

	Total, n=30	Control, n=15	No Recurrencia, n=7	Recurrencia, n=8	Valor de p
Volúmen, AI	80.9 ± 36	95 ± 45	66.65 ± 11.9	120.59 ± 49.95	0.03
Volúmen indexado, AI	40.5 ± 15	47 ± 19	34.09 ± 7.06	57.65 ± 19.77	0.01
Diámetro AP	31.6 ± 7	36 ± 5	25.37 ± 4.7	36.7 ± 6.2	0.24
Diámetro SL	37 ± 7	40 ± 8	36.07 ± 5.85	43.95 ± 7.6	0.04
Diámetro longitudinal	61 ± 8	63 ± 8	58.81 ± 6.2	66.63 ± 8.3	0.056
Índice SL/longitudinal	0.62 ± 0.10	0.64 ± 0.11	0.624 ± 0.14	0.660 ± 0.94	0.64
Índice AP/longitudinal	0.53 ± 0.09	0.57 ± 0.09	0.607 ± 0.10	0.550 ± 0.07	0.20

AI (Aurícula Izquierda), AP (Antero Posterior), SL (Septum Lateral)

Tabla 6. Comparación de volúmenes, diámetros e índices de asimetría entre grupo control con cada subgrupo de FA.

	Total, n=30	Control, n=15	No Recurrencia, n=8	Valor <i>p</i>	Control n=15	Recurrencia, n=7	Valor <i>p</i>
Volúmen, AI	80.9 ±36	95 ±45	66.65 ±11.9	0.73	95 ±45	120.59 ± 49.95	0.007
Volúmen indexado, AI	40.5 ±15	47 ±19	34.09 ± 7.06	1	47 ±19	57.65 ± 19.77	0.005
Diámetro AP	31.6 ±7	36 ±5	25.37 ± 4.7	0.002	36 ±5	36.7 ± 6.2	0.003
Diámetro SL	37 ±7	40 ±8	36.07 ± 5.85	0.36	40 ±8	43.95 ± 7.6	0.008
Diámetro longitudinal	61 ±8	63 ±8	58.81 ± 6.2	0.86	63 ±8	66.63 ± 8.3	0.013
Índice SL/longitudinal	0.62 ±0.10	0.64 ±0.11	0.624 ± 0.14	0.63	0.64 ±0.11	0.660 ± 0.94	0.11
Índice AP/longitudinal	0.53 ±0.09	0.57 ±0.09	0.607 ± 0.10	0.68	0.57 ±0.09	0.550 ± 0.07	0.08

AI (Aurícula Izquierda), AP (Antero Posterior), SL (Septum Lateral).

Predictores de Recurrencia para FA

Entre los pacientes que presentaron recurrencia de la FA comparados con los que no han presentado ningún tipo de recurrencia, se encontró un mayor volúmen de la AI (120.59 ± 49.95 vs. 66.65 ± 11.9), mayor volúmen indexado (57.65 ± 19.77 vs. 34.09 ± 7.06), del diámetro septum-lateral (43.95 ± 7.6 vs. 36.07 ± 5.85) y del diámetro longitudinal (66.63 ± 8.3 vs. 58.81 ± 6.2), con una diferencia estadística de $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.05$, respectivamente; el diámetro antero-posterior (36.7 ± 6.2 vs. 25.37 ± 4.7 , $p=0.003$), el índice SL/longitudinal (0.660 ± 0.94 vs. 0.624 ± 0.14 , $p=0.013$) y el índice AP/longitudinal (0.550 ± 0.07 vs. 0.607 ± 0.10 , $p=0.11$) no se asociaron a una mayor frecuencia de recurrencia (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de volúmenes, diámetros e índices de asimetría entre los subgrupos de FA.

	Total, n=15	No Recurrencia, n=7	Recurrencia, n=8	Valor de <i>p</i>
Volúmen, AI	95.89 ± 45.35	66.65 ±11.9	120.59 ± 49.95	0.02
Volúmen indexado, AI	46.65 ± 19.10	34.09 ± 7.06	57.65 ± 19.77	0.01
Diámetro AP	36.08 ± 5.4	25.37 ± 4.7	36.7 ± 6.2	NS
Diámetro SL	40.27 ± 7.78	36.07 ± 5.85	43.95 ± 7.6	0.04
Diámetro longitudinal	62.98 ± 8.2	58.81 ± 6.2	66.63 ± 8.3	0.05
Índice SL/longitudinal	0.643 ± 0.118	0.624 ± 0.14	0.660 ± 0.94	NS
Índice AP/longitudinal	0.577 ± 0.090	0.607 ± 0.10	0.550 ± 0.07	NS

AI (Aurícula Izquierda), AP (Antero Posterior), SL (Septum Lateral). NS (No significativo).

La correlación del IMC con los parámetros auriculares medidos, solo se encontró una diferencia significativa de un mayor IMC y el diámetro longitudinal entre los pacientes del grupo control y los que presentaron recurrencia ($p=0.01$) (Tabla 8).

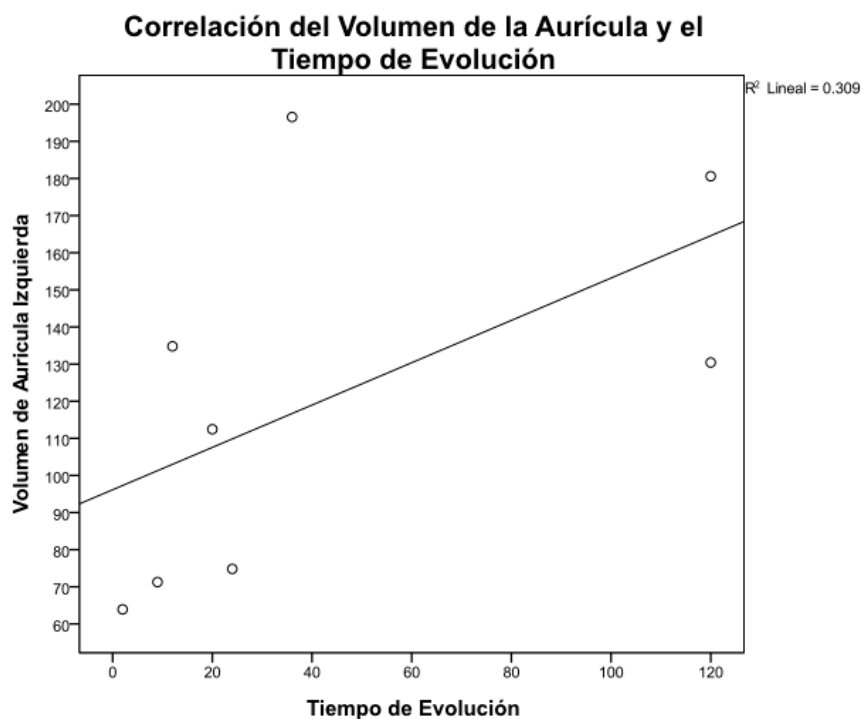
Tabla 8. Correlación entre el Índice de Masa Corporal y los diferentes grupos.

	Índice de Masa Corporal					
	Control, n=15		No recurrencia, n=7		Recurrencia, n=8	
	Correlación	p	Correlación	p	Correlación	p
Volumen, AI	0.30	NS	0.06	NS	0.59	0.11
Volumen Indexado, AI	0.23	NS	0.21	NS	0.58	0.13
Diámetro AP	0.36	NS	0.34	NS	0.40	NS
Diámetro SL	0.27	NS	0.44	NS	0.26	NS
Diámetro Longitudinal	0.13	NS	0.61	0.14	0.79	0.01
SL/longitudinal	0.23	NS	0.59	0.15	-0.33	NS
AP/longitudinal	0.29	NS	0.64	0.11	-0.18	NS

AI (Aurícula Izquierda), AP (Antero Posterior), SL (Septum Lateral). NS (No significativo)

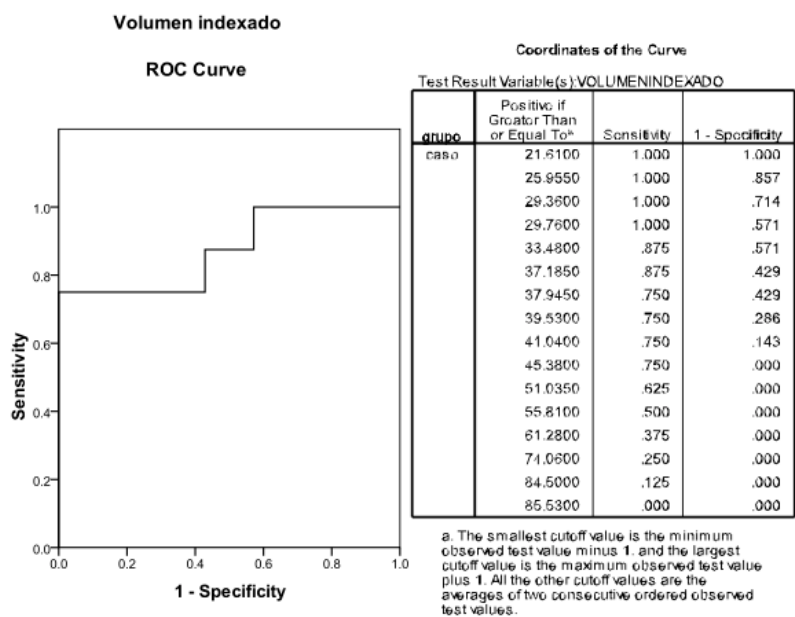
En el análisis de todos los parámetros medidos en AI el volumen de AI y el volumen indexado de AI fueron significativamente mayores en aquellos pacientes que presentaron recurrencia en correlación con el tiempo de evolución obteniendo una R^2 lineal de 0.309 y 0.637 respectivamente (Figura 4).

Figura 4. Correlación del volumen de la AI y el tiempo de evolución con FA.



En la curva ROC del volúmen indexado, muestra la carencia de sensibilidad y especificidad.

Figura 5. Curva ROC del volúmen indexado.



Análisis de Correlación

Las Tablas 9-13, muestran que en el análisis de correlación intraclase para evaluar el acuerdo intra observador y entre observadores fue mayor a 90 para todas las mediciones, lo cual permite mostrar que el acuerdo es casi absoluto y la variabilidad es mínima en las diferentes mediciones realizadas inter e intraobservador. Todas mostraron significancia estadística.

Tabla 9. Concordancia intra-observador para medición de volúmen.

Volúmen	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1	1.00	0.0001
Intra-observador	IC 95% Límite inferior 0.998 Límite superior 1.00	

Tabla 10. Concordancia inter-observador para medición de volúmen.

Volúmen	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1 y 2	1.00	0.0001
Inter-observador	IC 95% Límite inferior 1.00 Límite superior 1.00	

Tabla 11. Concordancia intra-observador para medición de volumen indexado.

Volúmen Indexado	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1	1.00	0.0001
Intra-observador	IC 95% Límite inferior 0.997 Límite superior 1.00	

Tabla 12. Concordancia inter-observador para medición de volumen indexado.

Volúmen Indexado	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1 y 2	1.00	0.0001
Inter-observador	IC 95% Límite inferior 0.999 Límite superior 1.00	

Tabla 13. Concordancia intra-observador para medición diámetro antero-posterior.

Diámetro Antero-Posterior	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1	0.992	0.0001
Intra-observador	IC 95% Límite inferior 0.970 Límite superior 0.997	

Tabla 14. Concordancia inter-observador para medición de diámetro antero-posterior.

Diámetro Antero-Posterior	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1 y 2	0.993	0.0001
Inter-observador	IC 95% Límite inferior 0.910 Límite superior 0.998	

Tabla 15. Concordancia intra-observador para medición de diámetro septum-lateral.

Diámetro Septum-lateral	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1	0.994	0.0001
Intra-observador	IC 95% Límite inferior 0.983 Límite superior 0.998	

Tabla 16. Concordancia inter-observador para medición de diámetro septum-lateral.

Diámetro Septum-Lateral	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1 y 2	0.994	0.0001
Inter-observador	IC 95% Límite inferior 0.861 Límite superior 0.999	

Tabla 17. Concordancia intra-observador para medición de volúmen.

Diámetro Longitudinal	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1	0.997	0.0001
Intra-observador	IC 95% Límite inferior 0.983 Límite superior 0.999	

Tabla 18. Concordancia inter-observador para medición de diámetro longitudinal.

Diámetro Longitudinal	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1 y 2	0.996	0.0001
Inter-observador	IC 95% Límite inferior 0.850 Límite superior 0.999	

Tabla 19. Concordancia intra-observador para medición de índice SL/longitudinal.

SL/longitudinal	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1	0.993	0.0001
Intra-observador	IC 95% Límite inferior 0.985 Límite superior 0.997	

Tabla 20. Concordancia inter-observador para medición de índice SL/longitudinal.

SL/longitudinal	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1 y 2	0.997	0.0001
Inter-observador	IC 95% Límite inferior 0.991 Límite superior 0.999	

Tabla 21. Concordancia intra-observador para medición de índice AP/longitudinal.

AP/longitudinal	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1	0.991	0.0001
Intra-observador	IC 95% Límite inferior 0.981 Límite superior 0.996	

Tabla 22. Concordancia inter-observador para medición de índice AP/longitudinal.

AP/longitudinal	Concordancia	Significancia
Concordancia entre el observador 1 y 2	0.995	0.0001
Inter-observador	IC 95% Límite inferior 0.986 Límite superior 0.993	

VIII. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue demostrar que en el proceso de remodelación de la AI en pacientes con FA ocasiona una deformación esférica de la AI y que el aumento de volumen indexado de la AI es un factor determinante como predictor de los resultados relacionados al procedimiento de ablación en los pacientes con FA (64).

La remodelación estructural se caracteriza por la dilatación de la aurícula y fibrosis tisular. Bajo algunas condiciones funcionales, la dimensión auricular es un factor determinante en la persistencia de la FA y el mantenimiento de la reentrada. Se ha tratado de demostrar las características específicas de remodelación geométrica y su asociación con la susceptibilidad a presentar FA, el tipo de FA, la respuesta al tratamiento médico y de ablación (64, 87).

Tradicionalmente, la remodelación estructural de la AI ha sido evaluada a través de la medición del volumen de AI por ecocardiograma transtorácico (ETT) (127). Sin embargo, se ha demostrado que el volumen es infra estimado con este método en comparación a lo adquirido por MRI e incluso por TC. En un estudio comparativo entre la TCC-320 cortes y el ETT 2D y 3D; ambos métodos mostraron una fuerte correlación positiva, pero el valor absoluto del volumen de la AI en la TC fue significativamente mayor que la determinada por ETT 3D o 2D. Actualmente los nuevos equipos de TCC-320 cortes han logrado visualizar mejor los límites de la AI, comparable con la IRM de 1.5 teslas y las mediciones de volumen de la AI en TC proporcionan una excelente reproducibilidad (137). Se ha demostrado que las dimensiones de la AI y el tipo de FA son factores altamente predictivos de recurrencia de FA posterior a la ablación por radiofrecuencia (135-136).

Recientemente, algunos investigadores han evaluado por medio de TC la cuantificación del volumen de la AI como predictor del éxito del aislamiento de las VP. Parikh *et al.*, en un estudio comparativo han establecido que el volumen de AI obtenido por TC tiene un beneficio significativo como valor predictivo de recurrencia sobre las mediciones estándar del diámetro y volumen de AI tomadas por ETT incluso después del ajuste para el tipo de AF. Nuestros resultados son consistentes con estos estudios ya que encontramos que hay una correlación entre el volumen indexado de la AI medido por TC y el éxito de la ablación (139).

A pesar de ello, todavía no se han establecido todos los factores anatómicos y el beneficio adicional que proporcionaría la medición de estos para predecir mejor los resultados de la ablación. Se ha encontrado cambios geométricos distintos de la dilatación global y simétrica; por ejemplo, Kurotobi *et al.* describe diferencias en la forma del techo de la AI como marcador de remodelado estructural, mostrando que las AI planas y cóncavas están asociadas a una alta incidencia de FA originada en sitio diferente a las VP y a la inducibilidad de FA después de un procedimiento de aislamiento de las VP (163). Por otro lado, la dilatación irregular que se presenta en la AI podría ser reflejo de las

propiedades de la pared auricular. Se saben bien que el alargamiento y la fibrosis en la pared auricular que se observa en la FA esta en asociación a un mayor tiempo de evolución de la arritmia (63). La pared posterior es más delgada que la anterior, tiene un mayor estrés y provee un sustrato arritmogénico. La pared anterior juega un papel menor en la generación de arritmias (141-144). En relación a esto, Nedios *et al.*, ha estudiado el valor pronóstico del índice de asimetría como predictor de recurrencia de FA, muestra dos conclusiones principales. En primer lugar, la progresión de la enfermedad conduce a una dilatación asimétrica, principalmente en la parte anterior de la aurícula. En segundo lugar, una marcada asimetría entre los segmentos anterior y posterior de la AI tiene implicaciones pronósticas para el resultado de ablación de FA (145). Posteriormente, Bisbal *et al.*, han creado un modelo por medio de IRM para medir el grado de esfericidad de la aurícula izquierda (LASP) como un nuevo método para evaluar el proceso de remodelación de la aurícula izquierda en pacientes con FA y representando un factor de riesgo independiente de recurrencia de FA después de ablación (144). Recientemente Osmanagic *et al.*, han publicado los resultados de un estudio en donde se determinó un índice de asimetría de la AI (LASI) adquirido por ecocardiograma transtorácico bidimensional calculado como la fracción entre ancho/longitud en el mayor volumen de la aurícula izquierda posible en un plano de 4 cámaras; concluyeron que un índice de $>0,9$ se asoció con un número significativamente mayor de recurrencia de AF durante el período de seguimiento de 12 meses (147). En relación a esto, en nuestro estudio se intentó establecer un índice de asimetría que pudiese determinarse por TAC representando el grado de esfericidad de la AI. Se encontró que en los pacientes con FA existe una diferencia significativa en comparación al grupo control en relación a el volumen total, el indexado, el diámetro transversal y que tienen un mayor diámetro AP, y además en que hay una tendencia a un mayor diámetro longitudinal. A diferencia de los resultados obtenidos en el análisis del grupo control vs pacientes sin recurrencia en donde de los parámetros medidos de AI solo hubo diferencia significativa en el diámetro AP. Con ello podemos establecer que en este grupo de población estudiada las alteraciones estructurales en la AI de los pacientes con FA que no presentan recurrencia ya existe un aumento del diámetro AP a pesar de tener un volumen comparable a la población sana; a diferencia de lo observado en el grupo en donde si hubo recurrencia se demostró que tienen un mayor grado de alteraciones que conllevan a un remodelado esférico lo cual se representa con un índice de asimetría más cercano a uno. A pesar de estas diferencias los resultados no fueron concordantes al tratar de establecer una asociación entre índices de asimetría y la predicción de recurrencia, pero si se demostró que el volumen indexado y no indexado son los principales factores con valor pronóstico para éxito del procedimiento de ablación y con una menor diferencia significativa el aumento del diámetro del septum lateral.

Las comorbilidades como el síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y la apnea del sueño han sido propuestas como factores asociados al incremento de la prevalencia de FA, por lo tanto son objetivos potenciales de intervención para detener la aparición de AF (20, 89, 90, 162). Estas comorbilidades han sido descritas como factores que determinan el remodelado de la aurícula izquierda, por un lado al generar una sobrecarga de presión/volumen y porque pueden condicionar un estado pro-inflamatorio. Un reciente estudio de Munger *et al.*, reportó un aumento de la presión de la AI en pacientes obesos en comparación a individuos con IMC normal. Tedrow *et al.*, en una población de mujeres aparentemente sanas, asocio al IMC con un aumento de riesgo para padecer FA a corto y largo plazo, y demostró una gran incidencia de AF independiente a los factores de riesgo tradicionales. En un estudio reciente realizado por Pathak *et al.*, en una serie de 1,415 pacientes mostro a largo plazo, el impacto de la asociación entre la pérdida de peso sostenida y la reducción significativa de la carga de FA y además logro mantener a los pacientes en ritmo sinusal. En esta serie observamos que los pacientes con FA tuvieron una tendencia a tener IMC incrementado en comparación al grupo control, ese incremento de IMC se correlacionó con mayor volúmen indexado de AI y mayor diámetro longitudinal. Por lo tanto creemos que un mayor IMC es un factor de riesgo para aparición de FA. Sin embargo es importante mencionar que aun con esos hallazgos no encontramos diferencia significativa en el IMC entre pacientes que presentaron y no presentaron recurrencia de FA (162).

Una de las limitaciones asociada al pequeño tamaño de nuestra muestra fue que no pudimos demostrar la participación de otros factores como obesidad y otras comorbilidades en la recurrencia de FA.

Es conocido que los cambios a nivel histológico durante el proceso de remodelación esférica aun no son concluyentes. Sin embargo la fibrosis auricular parece ser un punto final común de una amplia gama de condiciones que promueven la AF y contribuyen a la resistencia terapéutica. Los estudios que informan la relación entre la geometría y los cambios de voltaje en la AI y la caracterización de los tejidos basada en RM están tratando de caracterizar y evaluar el impacto de este proceso (113, 148, 149).

Resultados Después de la Ablación con Catéter

Al comparar el éxito de la ablación con catéter vs. el uso de fármacos antiarrítmicos como terapia de primera línea para la FA paroxística se ha informado un mantenimiento más eficaz del ritmo sinusal, así como la calidad la mejor la vida, en pacientes sometidos a la ablación con catéter y esto ha sido menos demostrado en la FA persistente. En centros experimentando el aislamiento de las venas pulmonares transmite una tasas de éxito solo con un procedimiento de 40-60% a un año en

nuestra serie fue del 47% y para múltiples procedimientos el éxito es de 60-80%, en el nuestro fue de 60% en pacientes que se presentan con formas predominantemente de FA paroxística (84-86).

La persistencia en ritmo sinusal de los pacientes con FA persistente que se someten a ablación es más variable, pero la recurrencia no es significativamente peor en algunas series (86, 87, 88). En nuestros hallazgos hay similitud con lo reportado en la literatura ya que la media del periodo de seguimiento fue de 24 meses (intervalo 1-204 meses).

Igualmente en función a la ablación hay una tendencia reciente a tratar de limitar la cantidad de destrucción de los tejidos durante el procedimiento, ejemplificada por la promesa de estrategias individualizadas basadas en la cartografía. En cuanto al mantenimiento del ritmo sinusal no es dramáticamente diferente entre los pacientes que se someten solo a ablación de VP y aquellos que reciben enfoques de ablación más amplios y tampoco hay diferencias en cuanto a un aumento de riesgo de desarrollar taquicardia auricular izquierdo con cualquiera de los enfoques de ablación más extensos. En este estudio se encontró que a dos pacientes se les realizó ablación extensa a Istmo mitral y techo de la AI al presentar recurrencia uno con éxito y el otro con fracaso a la ablación. En los pacientes que se sometieron a un segundo procedimiento en todos los pacientes se encontró reconexión de las venas pulmonares. En un estudio recientemente publicado por Karl-Heinz Kuck *et al.*, demuestra la superioridad del aislamiento completo de la VP sobre el aislamiento incompleto (con persistencia de gaps) con respecto a la recurrencia de la FA en los 3 meses. En donde a pesar de ello, la tasa de reconducción eléctrica 3 meses después de PVI es alta (89%) en pacientes con PV aisladas por completo inicialmente (98).

Se ha demostrado que los gaps de la conducción pueden reducirse significativamente si el catéter de ablación es guiado por la fuerza de contacto, en algunas publicaciones se ha encontrado que la tecnología láser puede crear lesiones duraderas con una tasa baja de reconexión a los 3 meses de sólo el 15%, y la segunda generación de la crioablación también parece reducir la reconexión (121). Actualmente se están empleando una gran variedad de métodos con el objetivo de obtener nuevas estrategias de ablación que sean más eficaces que el aislamiento solo de PV. Al interpretar los resultados de los estudios que evalúan estas estrategias de tratamiento, parece importante reconocer una limitación de las intervenciones de ablación con catéter actual: aun cuando el aislamiento de VP que se realiza en centros altamente experimentados seleccionados con un claro objetivo de lograr el aislamiento completo, esto sólo se logra en una minoría de pacientes. Esto tiene implicaciones no sólo para la evaluación de lesiones lineales, sino también para otros conceptos de ablación. En donde el enfoque es la individualización del tratamiento de ablación y determinar cuál es la mejor técnica en cada paciente para mejorar el sustrato auricular en pacientes con fibrilación auricular.

IX.- CONCLUSIONES

La presencia de alteraciones estructurales por medido por tomografía en aurículas de pacientes que presentan Fibrilación Auricular se asocian a un mayor riesgo de recurrencia después de la ablación con radiofrecuencia. El volumen indexado de la aurícula izquierda es un parámetro a considerar en el estudio de los pacientes con FA recurrente. Hay una tendencia del aumento de los diámetros auriculares (septum lateral y longitudinal). Un mayor índice de masa corporal es factor de riesgo para la presencia de fibrilación auricular y de mayor recurrencia de FA. El índice de asimetría como un factor predictor de recurrencia en la FA debe ser analizado con un mayor número de muestra para confirmar la reproducibilidad de estos hallazgos.

X.- BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
3. 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;112:1142–1147.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34: 2746 – 2751.
5. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–220.
7. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, Zhu J, Jansky P, Sigamani A, Morillo CA, Liu L, Damasceno A, Grinvalds A, Nakama J, Reilly PA, Keltai K, Van Gelder IC, Yusufali AH, Watanabe E, Wallentin L, Connolly SJ, Yusuf S, RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568–1576.
8. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520 – 526.
9. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154–162.
10. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Calvert M, Christoffels V, Crijns H, Dobrev D, Ellinor P, Fabritz L, Fetsch T, Freedman SB, Gerth A, Goette A, Guasch E, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Haeusler KG, Heidebuchel H, Heinrich-Nols J, Hidden-Lucet F, Hindricks G, Juul-Moller S, Kaab S, Kappenberger L, Kespohl S, Kotecha D, Lane DA, Leuterer A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oldgren J, Oto A, Piccini JP, Pilmeyer A, Potpara T, Ravens U, Reinecke H, Rostock T, Rustige J, Savelieva I, Schnabel R, Schotten U, Schwichtenberg L, Sinner MF, Steinbeck G, Stoll M, Tavazzi L, Themistoclakis S, Tse HF, Van Gelder IC, Vardas PE, Varpula T, Vincent A, Werring D, Willems S, Ziegler A, Lip GY, Camm AJ. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016;18:37–50.
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104
12. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840-8.
13. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735 – 742.e2.
14. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder

- TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
15. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
 16. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312–318.
 17. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
 18. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J, Bartunek J, Commerford P, Oh BH, Harjola VP, Al-Khatib SM, Hanna M, Alexander JH, Lopes RD, Wojdyla DM, Wallentin L, Granger CB; ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Circ Heart Fail*. 6, 451–460 (2013).
 19. Suman-Horduna I, Roy D, Frasure-Smith N, Talajic M, Lespérance F, Blondeau L, Dorian P, Khairy P; AF-CHF Trial Investigators. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:455–460.
 20. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172–1179.
 21. Mohammed MA, Marshall T, Nirantharakumar K, Stevens A, Fitzmaurice D. Patterns of warfarin use in subgroups of patients with atrial fibrillation: a cross-sectional analysis of 430 general practices in the United Kingdom. *PLoS One*. 2013;8:e61979.
 22. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:338–346.
 23. Houmsse M, Tyler J, Kalb eisch S. Supraventricular tachycardia causing heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:261–269.
 24. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:676–683.
 25. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Lopez B, Raisch DW, Ezekowitz MD; SAFE-T Investigators. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:721–730.
 26. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
 27. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, Richard H, Pilote L. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012;172:997–1004.
 28. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119:2146–2152.
 29. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Nienaber CA, Ray S, Egstrup K, Pedersen TR, Køber L, Willenheimer R, Wachtell K. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol*. 2013;166:72–76.
 30. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2D–8D.
 31. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1636–1644.
 32. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1279–1285
 33. Khairy P, Balaji S. Cardiac arrhythmias in congenital heart diseases. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009;9:299–317.

34. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial brillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:777–785.
35. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR. Risk of new-onset atrial brillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med*. 2006;166:2322–2328.
36. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial brillation following radiofrequency catheter ablation of atrial brillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10:33–337
37. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial brillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127:569–574.
38. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albersen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;99: 1093 – 1099.
39. Albersen IE, Rasmussen LH, Lane DA, Overvad TF, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest* 2014;145:559–566.
40. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Tai CT, Tsao HM, Li CH, Ueng KC, Wu TJ, Chen SA. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010;106:1615–1620.
41. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial brillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7895.
42. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572–1577.
43. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, Jørgensen L, Nyrnes A, Thelle DS, Vestergaard P, Løchen ML. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2307-13.
44. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Does elevated C-reactive protein increase atrial brillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:789–795
45. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014;22:297–306.
46. Nattel S. New ideas about atrial brillation 50 years on. *Nature*. 2002;415:219–226.
47. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114:1483–1499.
48. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial brillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012;33:1870–1877.
49. Schotten U, Greiser M, Benke D, Buerkel K, Ehrenteidt B, Stellbrink C, Vazquez-Jimenez JF, Schoendube F, Hanrath P, Allessie M. Atrial fibrillation induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovasc Res*. 2002;53:192–201.
50. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668–671.
51. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation*. 1976;53:273–279.
52. Zou R, Kneller J, Leon LJ, Nattel S. Substrate size as a determinant of fibrillatory activity maintenance in a mathematical model of canine atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H1002–H1012.
53. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011;89:744–753.

54. Jacquemet V, Henriquez CS. Loading effect of fibroblast-myocyte coupling on resting potential, impulse propagation, and repolarization: insights from a microstructure model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H2040–H2052.
55. McDowell KS, Vadakkumpadan F, Blake R, Blauer J, Plank G, Macleod RS, Trayanova NA. Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation. *Biophys J*. 2013;104:2764–2773.
56. de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, Boersma E, Schotten U, Schalij MJ, Crijns H, Allessie MA. Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation* 2010;122:1674–82.
57. Pedrotty DM, Klinger RY, Kirkton RD, Bursac N. Cardiac fibroblast paracrine factors alter impulse conduction and ion channel expression of neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2009;83:688–697.
58. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–73.
59. Saksena S, Snee A, Waldo AL, Freemantle N, Reynolds M, Rosenberg Y, et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1975–85.
60. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311: 692–700.
61. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:841 – 852.
62. Amit G, Nyong J, Morillo CA, Casas JP, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P. Efficacy and safety of ablation for patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 8: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
63. Verma A, Jiang Chen-Yang, Betts T, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Optimal method and outcomes of catheter ablation of persistent AF: the STARAF 2 Trial. *Eur Heart J* 2014 [abstract].
64. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004549.
65. Calkins CH, Kuck HK, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ., Damiano RJ, Davies W, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Kalman J, Keane D, Kim YH, Paulus. 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. *Heart Rhythm* 2012;9: 632–96.
66. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:355–61.
67. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor REduction STudy for Atrial Fibrillation (ARREST-AF Cohort Study): implications for the outcome of ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2222-31
68. Rajeev K. Pathak, MBBS; Melissa E. Middeldorp; Megan Meredith; Abhinav B. Mehta, MACTST; Rajiv Mahajan, MD, PHD; Christopher X. Wong, MBBS, PHD; Darragh Twomey, MBBS; Adrian D. Elliott, PHD; Jonathan M. Kalman, MBBS, PHD; Walter P. Abhayaratna, MBBS, PHD; Dennis H. Lau, MBBS, PHD; Prashanthan Sanders, MBBS, PHD. 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(20):2159-2169.
69. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:331–7.
70. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner

- B, Schömig A. Biatrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89:1381–7.
71. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, Gallinghouse GJ, Bailey SM, Zagrodzky JD, Santangeli P, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Al-Ahmad A, Wang P, Cummings JE, Schweikert RA, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Lewis WR, Natale A. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:109–18.
 72. Elayi CS, Di BL, Bai R, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Santangeli P, Hongo R, Gallinghouse GJ, Horton R, Bailey S, Zagrodzky J, Beheiry S, Natale A. Identifying the relationship between the non-PV triggers and the critical CFAE sites post-PVAI to curtail the extent of atrial ablation in longstanding persistent AF. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1199–205.
 73. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S; Gap-AFANET1. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Jan;9(1):e003337.
 74. Jiang R-H, Jiang C-Y, Sheng X, Zhang Z-W, Sun Y-X, Liu Q, Fu GS, Po S. Marked suppression of pulmonary vein firing after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: is pulmonary vein firing an epiphenomenon? *J Cardiovasc Electrophys* 2014;25: 111–8.
 75. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014;114: 1500–15
 76. Sakamoto S, Schuessler RB, Lee AM, Aziz A, Lall SC, Damiano RJ., Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:444–52
 77. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 2318–25.
 78. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm* 2013;10:1280–6.
 79. Gerstenfeld EP, Lavi N, Bazan V, Gojraty S, Kim SJ, Michele J. Mechanism of complex fractionated electrograms recorded during atrial fibrillation in a canine model. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:844–57.
 80. Wu SH, Jiang WF, Gu J, Zhao L, Wang YL, Liu YG, Zhou L, Gu JN, Xu K, Liu X. Benefits and risks of additional ablation of complex fractionated atrial electrograms for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:35–43.
 81. Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res* 2013;112:849–62
 82. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller J. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: the conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation: CONFIRM Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 628–36.
 83. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani G, Krummen DE, Shivkumar K, Miller JM. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared to trigger ablation alone: extended followup of the CONFIRM (CONventional ablation with or without Focal Impulse and Rotor Modulation) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1761–8.
 84. Miller JM, Kowal RC, Swarup V, Daubert JP, Daoud EG, Day JD, Ellenbogen KA, Hummel JD, Baykaner T, Krummen DE, Narayan SM, Reddy VY, Shivkumar K, Steinberg JS, Wheelan KR. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry. *J Cardiovasc Electrophys* 2014;25:921–9.
 85. Lee G, Kumar S, Teh A, Madry A, Spence S, Larobina M, Goldblatt J, Brown R, Atkinson V, Moten S, Morton JB, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. Epicardial wave mapping in human long-lasting persistent atrial fibrillation: transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity. *Eur Heart J* 2014;35:86–97.
 86. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* 2014;130:530–8.

87. Cochet H, Scherr D, Zellerhoff S, Sacher F, Derval N, Denis A, Knecht S, Komatsu Y, Montaudon M, Laurent F, Pieske BM, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P. Atrial structure and function 5 years after successful ablation for persistent atrial fibrillation: an MRI study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:671–9.
88. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713–23.
89. Fürtnkranz A, Brugada J, Albenque JP, Tondo C, Bestehorn K, Wegscheider K, Ouyang F, Kuck KH. Rationale and design of FIRE AND ICE: a multicenter randomized trial comparing efficacy and safety of pulmonary vein isolation using a cryoballoon versus radiofrequency ablation with 3D-reconstruction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25:1314–20.
90. Kuck KH, Fürtnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kühne M, Sticherling C, Brugada J; FIRE AND ICE Investigators. 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 Jul 5. pii: ehw285.
91. Gersak B, Zembala MO, Muller D, Folliguet T, Jan M, Kowalski O, Erler S, Bars C, Robic B, Filipiak K, Wimmer-Greinecker G. European experience of the convergent atrial fibrillation procedure: multicenter outcomes in consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147: 1411–6.
92. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. 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.
93. Bertaglia E, Stabile G, Pappone A, Themistoclakis S, Tondo C, Sanctis VD, et al. Updated national multicenter registry on procedural safety of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1069–74.
94. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* 2013;128:2104–12.
95. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Ricci C, Skanes A, Ranucci M. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2696 – 2697.
96. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265–270.
97. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724–730.
98. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
99. A.R. Koka, S.D. Gould, A.N. Owen, E.J. Halpern, Left atrial volume: comparison of 2D and 3D transthoracic echocardiography with ECG-gated CT angiography, *Acad. Radiol.* 19 (2012) 62–68.
100. Miyasaka Y, Tsujimoto S, Maeba H, Yuasa F, Takehana K, Dote K, Iwasaka T. Left atrial volume by realtime threedimensional echocardiography: validation by 64-slice multidetector computed tomography, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 24 (2011) 680–686.
101. V. Mor-Avi, C. Yodwut, C. Jenkins, Köhl H, Nesser HJ, Marwick TH, Franke A, Weinert L, Niel J, Stenger-Mascherbauer R, Freed BH, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR *JACC Cardiovasc. Imaging* 5 (2012) 769–777.
102. S.S. Parikh, C. Jons, S. McNitt, J.P. Daubert, K.Q. Schwarz, B. Hall, Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation, *Pacing Clin. Electrophysiol.* 33 (2010) 532-540.
103. Helms AS, West JJ, Patel A, Lipinski MJ, Mangrum JM, Mounsey JP, Dimarco JP, Ferguson J. Relation of left atrial volume from three-dimensional computed tomography to atrial fibrillation recurrence following ablation. *Am J Cardiol* 2009; 103:989–993.
104. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, Henrikson C, Spragg D, Berger R, Marine J, Calkins H. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc*

- Electrophysiol 2009; 20:1005–1010.
105. Pontone G, Andreini D, Bertella E, Petullà M, Russo E, Innocenti E, Mushtaq S, Gripari P, Loguercio M, Segurini C, Baggiano A, Conte E, Beltrama V, Annoni A, Formenti A, Guaricci AI, Casella M, Fassini G, Giovannardi M, Veglia F, Tondo C, Pepi M. Comparison of cardiac computed tomography versus cardiac magnetic resonance for characterization of left atrium anatomy before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:114-21
 106. Bisbal F, Guiu E, Calvo N, Marin D, Berruezo A, Arbelo E, Ortiz-Pérez J, de Caralt MT, Tolosana JM, Borràs R, Sitges M, Brugada J, Mont L. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:752–9
 107. Huang, J. L., Tai, C. T., Lin, Y. J., Ting, C. T., Chen, Y. T., Chang, M. S., Lin FY, Lai WT, Chen SA. The mechanisms of an increased dominant frequency in the left atrial posterior wall during atrial fibrillation in acute atrial dilatation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17(2), 178–188.
 108. Kalifa, J., Tanaka, K., Zaitsev, A. V., Warren, M., Vaidyanathan, R., Auerbach, D., Pandit S, Vikstrom KL, Ploutz-Snyder R, Talkachou A, Atienza F, Guiraudon G, Jalife J, Berenfeld O. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):626-33.
 109. Nedios S, Tang M, Roser M, Solowjowa N, Gerds-Li JH, Fleck E, Kriatselis C. Characteristic changes of volume and three-dimensional structure of the left atrium in different forms of atrial fibrillation: predictive value after ablative treatment. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011 Nov;32(2):87-94.
 110. Nedios S, Kosiuk J, Koutalas E, Kornej J, Sommer P, Arya A, Richter S, Rolf S, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43:237–244.
 111. Osmanagic A, Möller S, Osmanagic A, Sheta HM, Vinther KH, Egstrup K. Left Atrial Sphericity Index Predicts Early Recurrence of Atrial Fibrillation After Direct-Current Cardioversion: An Echocardiographic Study. *Clin Cardiol.* 2016 Jul;39(7):406-12.
 112. Akkaya M, Higuchi K, Koopmann M, Burgon N, Erdogan E, Damal K, Kholmovski E, McGann Ch, Marrouche NF. Relationship between left atrial tissue structural remodelling detected using late gadolinium enhancement MRI and left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:1725–32.
 113. 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.
 114. McLellan AJ, Ling LH, Ruggiero D, Wong MC, Walters TE, Nisbet A, Shetty AK, Azzopardi S, Taylor AJ, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM. Pulmonary vein isolation: the impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:549–56.
 115. Sohns C, Sohns JM, Bergau L, Sossalla S, Vollmann D, Lüthje L, Staab W, Dorenkamp M, Harrison JL, D. O'Neill M, Lotz J, Zabe M. Pulmonary vein anatomy predicts freedom from atrial fibrillation using remote magnetic navigation for circumferential pulmonary vein ablation. *Europace* 2013;15:1136–42.
 116. Den Uijl DW, Tops LF, Delgado V, Schuijf JD, Kroft LJ, de Roos A, Boersma E, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;107:243–9.
 117. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini Metal. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the euro heart survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1181 – 9.
 118. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Chugh A, Crawford T, Good E, Pelosi F Jr et al. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Elec-trophysiol* 2012;23:9–14.
 119. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm* 2012;9: 473 – 80.
 120. Bisbal F, Guiu E, Cabanas P, Calvo N, Berruezo A, Tolosana JM, Arbelo E, Vidal B, de Caralt TM, Sitges M, Brugada J, Mont L. Reversal of spherical remodelling of the left atrium after pulmonary vein isolation: incidence and predictors. *Europace.* 2014

Jun;16(6):840-7

121. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, Zorn G, Albinni S, Marx M, Wolf F, Bergler-Klein J, Loewe C, Bieglmayer C, Binder T, Wojta J, Gössinger HD. Timecourse of markers of tissue repair after ablation of atrial fibrillation and their relation to left atrial structural changes and clinical ablation outcome. *Int J Cardiol* 2011;152:231–6.
122. Fabritz L, Guasch E, Antoniades C, Bardinet I, Benninger G, Betts TR, Brand E, Breithardt G, Bucklar-Suchankova G, Camm AJ, Cartledge D, Casadei B, Chua WW, Crijns HJ, Deeks J, Hatem S, Hidden-Lucet F, Kaab S, Maniadakis N, Martin S, Mont L, Reinecke H, Sinner MF, Schotten U, Southwood T, Stoll M, Vardas P, Wakili R, West A, Ziegler A, Kirchhof P. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to under- pin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:230–237.