



Revista Latinoamericana de Hipertensión
ISSN: 1856-4550
latinoamericanadehipertension@gmail.com
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Venezuela

Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?

Tuárez Vilegas, Guisella Andreina; Siviachay Ochoa, Tanya Fernanda; Salazar Armijos, Rocío Elizabeth; Pintado Barbecho, Viviana Paola; Criollo Tepan, Juan Diego; Pérez González, María Raquel; Casco Olivas, José Francisco; Casco Soza, Samm Christopher; Vera Ramírez, Keyla María

Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?

Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 14, núm. 4, 2019

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170263002025>

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe. Copias de los artículos: Todo pedido de separatas deberá ser gestionado directamente con el editor en jefe, quien gestionará dicha solicitud ante la editorial encargada de la publicación.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?

Epidemiology, diagnosis, and treatment of atrial fibrillation: where are we and where are we going?

Guisella Andreina Tuárez Vilegas
Hospital Básico Huaquillas, Ecuador

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170263002025>

 <http://orcid.org/0000-0003-2136-8552>,

Tanya Fernanda Siviachay Ochoa
Médico General. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-3970-3697>

Rocío Elizabeth Salazar Armijos
Hospital Básico Huaquillas, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-8327-3260>

Viviana Paola Pintado Barbecho
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-5772-7193>

Juan Diego Criollo Tepan
Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico Huaquillas, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-4582-7880>,

María Raquel Pérez González
Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Coordinación provincial de prestaciones del Seguro de Salud Guayas, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-5634-7148>

José Francisco Casco Olivas
Escuela Latinoamericana de Medicina, Cuba

 <http://orcid.org/0000-0002-7890-6641>

Samm Christopher Casco Soza
Universidad Católica del Trópico Seco. Departamento Estelí. República de Nicaragua., Nicaragua

 <http://orcid.org/0000-0001-8245-9509>

Keyla María Vera Ramírez
Hospital Básico Huaquillas, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-7408-3625>

RESUMEN:

La fibrilación auricular es la taquiarritmia supraventricular más frecuente manejada clínicamente, caracterizada por la contracción irregular de las aurículas debido a múltiples focos de despolarización que generan una disociación mecánica con el ventrículo.

La incidencia de esta arritmia se incrementa en pacientes mayores a 65 años de edad, hombres, con ascendencia caucásica y con comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, apnea obstructiva del sueño, entre otros. La fibrilación auricular afecta de manera importante la calidad de vida, aumenta el riesgo de trombo-embolismo y mortalidad cardiovascular, por lo que constituye un problema de salud pública mundial. Se caracteriza clínicamente por el déficit de pulso, realizándose el diagnóstico definitivo con el electrocardiograma de 12 derivaciones, donde se puede identificar ausencia de onda P, actividad auricular irregular e intervalos RR irregulares. Dentro del manejo terapéutico, se cuentan con varias opciones dependiendo del escenario clínico, como la terapia del control de la frecuencia cardíaca, del control del ritmo (cardioversión eléctrica o farmacológica), la ablación por catéter, la anticoagulación farmacológica o la oclusión del apéndice de la aurícula izquierda. Muchos avances se han realizado en las últimas décadas que han permitido acercarnos hacia los mecanismos etiopatogénicos detrás de esta enfermedad, además de poder reducir significativamente el impacto en la calidad de vida y la morbilidad con los esquemas terapéuticos actuales. Sin embargo, también se han encontrado brechas de conocimiento, siendo necesaria mayor investigación. Esta revisión presenta los conocimientos actuales de la fibrilación auricular y las perspectivas diagnósticas y terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: fibrilación auricular, anticoagulación, tratamiento, diagnóstico.

ABSTRACT:

Atrial fibrillation is the most common clinically managed supraventricular tachyarrhythmia; it is characterized by irregular contraction of the atria due to multiple local foci of depolarization, which generate a mechanical dissociation with the ventricle. The incidence of this arrhythmia increased in patients over 65 years old, men, with Caucasian descent and with comorbidities such as hypertension, obesity, diabetes mellitus, and obstructive sleep apnea, among others. Atrial fibrillation significantly affects the quality of life, increases the risk of thromboembolism and cardiovascular mortality, making it a global public health problem. It is clinically characterized by a pulse deficit, with a definitive diagnosis by 12-lead electrocardiogram and finding P-wave absence, irregular atrial activity, and irregular RR intervals. Within therapeutic management, there are several options depending on the clinical scenario, such as rate control therapy, rhythm control (electrical or pharmacological cardioversion), catheter ablation, pharmacological anticoagulation or occlusion of the left atrium appendix. Many advances have been made in recent decades that have allowed us to approach the etiopathogenic mechanisms behind this disease, in addition to significantly reducing the impact on quality of life and morbidity and mortality with current therapeutic schemes. However, knowledge gaps have also been found, and further research is necessary. This review presents the current knowledge of atrial fibrillation and the diagnostic and therapeutic perspectives.

KEYWORDS: atrial fibrillation, anticoagulation, treatment, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente manejada clínicamente, siendo en la actualidad un importante problema de salud pública global debido al incremento progresivo de casos, especialmente en países en vías de desarrollo como en la región latinoamericana. Esto ocasiona un mayor gasto tanto para los sistemas de salud pública como para el paciente, estimándose que en Estados Unidos entre 6-26 billones de dólares anualmente son necesarios para el diagnóstico y manejo de esta enfermedad, para la cual se requieren aproximadamente 8700 dólares por paciente por año¹.

Históricamente, hace más de 100 años que Hoffa y Ludwig describieron las características de la “fibrilación” en tejido ventricular experimental, observando zonas con contracciones persistentes y zonas con contracciones irregulares y débiles, de forma no sincronizada². Posteriormente, en 1909, Lewis describió que la fibrilación en las aurículas presenta similitud con lo reportado en los ventrículos y reconocía que era una condición clínica frecuente que se caracterizaba por pulsos irregulares³. Posteriormente, Garrey en 1924 define la FA como un “proceso contráctil no coordinado, desordenado y extremadamente bizarro, en donde no ocurre la sístole y diástole de forma normal, debido a que las fibras o grupos de fibras se contraen de forma independiente” y describía los principales mecanismos fisiopatológicos de la FA como: ectopia focal local y circuitos de reentrada⁴. Muchos avances en el campo de la electrofisiología y la evaluación del riesgo cardiovascular durante el siglo XX y los inicios del siglo XXI han permitido acercarnos hacia los mecanismos etiopatogénicos involucrados en esta enfermedad, además de poder reducir el impacto en la calidad de vida y la morbilidad con los esquemas terapéuticos actuales⁵.

A pesar de estos progresos, la FA continúa siendo una de las principales causas de enfermedad cerebrovascular aguda, insuficiencia cardíaca y muerte cardíaca súbita⁶. Además, si bien la FA es considerada una de las arritmias de mayor frecuencia a nivel mundial, se estima que un importante porcentaje de casos sea silente o asintomático y su diagnóstico sea de forma incidental o ante la instauración de complicaciones, por lo que la carga de esta morbilidad puede ser mayor a las estimaciones actuales⁷. Para llevar a cabo una óptima evaluación clínica con resultados favorables, es necesario que el personal de salud involucrado en su manejo conozca los principales aspectos epidemiológicos, los métodos de reducción de riesgo de complicaciones y las nuevas pautas terapéuticas.

Por otro lado, la entrada al juego de la genómica y otras técnicas innovadoras genera el avance del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y la implementación de nuevas medidas de prevención o dianas terapéuticas, pero también demuestra las diversas brechas de conocimiento de la enfermedad que deben ser investigadas⁸, por esta razón, el objetivo de esta revisión es presentar los aspectos contemporáneos de la FA y sus nuevas perspectivas.

GENERALIDADES DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por la generación de múltiples corrientes de despolarización atrial que genera una contracción irregular y desordenada que se refleja en el electrocardiograma (ECG) como ausencia de la onda P, ya que el nodo sinusal no funciona como marcapaso, e intervalos RR irregulares. Esto debido a que las activaciones ventriculares no dependen de un solo foco de despolarización, sino a que alguno de los focos que se expanden de forma irregular alcance el umbral de activación.

Esta arritmia se presenta comúnmente en el escenario clínico de una enfermedad cardíaca como cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica, valvulopatías o cardiomiopatías, y también se asocia a múltiples comorbilidades como insuficiencia cardíaca, diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción tiroidea, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular aguda o patologías psiquiátricas¹⁰. En este sentido, la FA aislada definida según el criterio de la Sociedad Europea de Cardiología se presenta sólo entre el 2-12% de los pacientes, aunque su uso es controversial y en la actualidad no se recomienda esta terminología¹¹.

La FA puede clasificarse según su etiología en valvular y no valvular pero esto ha generado confusión en el ámbito clínico y epidemiológico, por lo que la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco (*EHRA, por sus siglas en inglés*) y la Asociación Americana del Corazón (*AHA, por sus siglas en inglés*) actualizaron estas definiciones en sus últimas publicaciones. En relación a la FA valvular, se refiere a la FA en el ámbito de una valvulopatía, siendo ésta específicamente la estenosis mitral de moderada a grave severidad, que pueda requerir un reemplazo valvular o que el paciente ya presente una prótesis valvular. Por otro lado, la FA no valvular no implica la ausencia de valvulopatía, sino la ausencia de la estenosis mitral de moderada a grave severidad o la prótesis valvular. Es así como, la FA no valvular puede incluirse en escenarios clínicos de alteraciones mitrales, aórticas o tricuspídeas^{12, 13}.

Por otro lado, la FA se clasifica según su presentación clínica, duración de episodios y resolución en 5 patrones⁶:

- a) FA de nuevo diagnóstico: este patrón se refiere al diagnóstico reciente de la arritmia, independientemente de la duración, sintomatología o severidad de la misma.
- b) FA paroxística: este tipo se caracteriza por la presentación de episodios de arritmia con resolución espontánea en aproximadamente 48 horas. En algunas ocasiones, estos episodios pueden durar hasta 7 días, por lo tanto si son cardiovertidos dentro de este periodo de tiempo debe ser considerada paroxística.
- c) FA persistente: son episodios de FA que duran más de 7 días.

d) FA persistente de larga data: este patrón se refiere al paciente con FA que opta por tratamiento del control del ritmo y la duración del mismo es mayor a 1 año.

c) FA permanente: este patrón indica que el paciente acepta la arritmia y no recibe ningún tipo de tratamiento del control del ritmo. En el caso de que el paciente adopte un nuevo manejo clínico y acepte tratamiento, la FA es reclasificada a la anterior.

Algunos estudios han demostrado que los patrones de FA no paroxísticos están asociados a mayor riesgo de trombo-embolismo y mortalidad, lo que podría describir la necesidad de un manejo clínico precoz para evitar la progresión de la FA¹⁴. Otros estudios no han encontrado estas diferencias en el riesgo de complicaciones y recomiendan que el manejo terapéutico debe depender de otras variables pronósticas como ictus previo, edad, insuficiencia cardíaca o patología vascular¹⁵. Estos patrones de FA no obedecen a una relación fisiopatológica, es por esto que otras instituciones europeas proponen una nueva clasificación enfocada en los mecanismos arritmogénicos, que aún no está generalizada en el ámbito clínico y debe validarse en estudios prospectivos^{6,16}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA constituye un tercio de los diagnósticos de pacientes con arritmias, afectando aproximadamente a un 6% de sujetos mayores de 65 años y 9% de mayores a 80 años de edad, por lo tanto, debido al movimiento demográfico actual de envejecimiento de la población, se espera que los casos de esta patología incrementen en las próximas décadas^{17,18}. El estudio “*Global Burden of Disease*” realizado en el año 2010, estimó la frecuencia de FA y su relación con los años de vida ajustados por discapacidad (*DALY*, por sus siglas en inglés) a nivel mundial, encontrando que aproximadamente 33,5 millones de personas globalmente padecieron de FA (20,9 millones de hombres y 12,6 millones de mujeres), además la carga de morbilidad asociada a esta patología aumentó en un 18% desde el año 1990¹⁹.

En Europa, se estima que 8 millones de personas padecen de esta arritmia y que esta cifra aumenta hasta 3 veces en el año 2060, por otro lado, en los Estados Unidos aproximadamente entre 3-5 millones de personas presentan esta patología y se proyecta que para el año 2050 el número de individuos con FA en este país ascienda a más de 8 millones de personas²⁰. En una revisión sistemática de diversos estudios realizados a nivel mundial, se evidenció que Australia fue el país con mayor prevalencia de esta enfermedad entre 4-5%, asimismo en África se observó una prevalencia de 4,6%, mientras que en Brasil la frecuencia de pacientes reportados con FA fue del 1,8%, mientras que en Malasia-Asia se observó una prevalencia del 0,4%²⁰.

Otra revisión sistemática evaluó la prevalencia de FA en poblaciones comunitarias y hospitalarias, encontrando una prevalencia de 0,1% en India, 1,1% en Taiwán, 0,6-1,2% en Japón, 0,8-2,8% en China y 0,4-2,2% en Tailandia. La prevalencia hospitalaria fue mayor en las investigaciones evaluadas, observándose cifras entre 2,8% en Malasia hasta un 14% en Japón. Las comorbilidades frecuentemente encontradas fueron: valvulopatías (12-27%) y cardiopatía reumática (6-24%).

El estudio “*Framingham*” ha realizado un análisis de incidencia de FA por 50 años, desde 1958 a 2007, en 202.417 sujetos sanos con edades entre 50-89 años, en donde 1.544 pacientes presentaron FA de nuevo diagnóstico con una tasa de incidencia ajustada para la edad de 3,7 por 1000 personas-año en el periodo 1958-1967, incrementándose posteriormente a 13,4 casos entre 1998-2007 en hombres y 2,52 por 1000 personas-año en 1958-1967 hasta 8,6 entre 1998-2007 para las mujeres. Por otro lado, el riesgo atribuible poblacional disminuyó significativamente para la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular e insuficiencia cardíaca y disminuyó en un 25,4% la mortalidad y en un 73,5% el riesgo de padecer ictus desde el inicio del estudio, lo que puede estar ligado a una mejora en la vigilancia y tratamiento²¹.

El estudio “*Rotterdam*” es la otra investigación de incidencia más importante en la actualidad, realizado en una población europea de 6.808 participantes mayores a 55 años, siendo seguidos en un promedio de 6,9

años, donde se encontró una incidencia global de 9,9 casos por cada 1000 personas-año. Esta incidencia varió de acuerdo a la edad, desde 1,1 casos por 1000 personas-año entre los sujetos de 55-59 años, hasta 20 casos por 1000 personas-año en aquellos mayores a 80 años. Además determinó el riesgo de padecer FA durante la vida, siendo de 23% en hombres y 22% en mujeres²². Estos dos estudios son importantes para las estimaciones de la carga de morbilidad de la enfermedad en Norte América y Europa, pero revelan la necesidad de estudios prospectivos en otras regiones del mundo para determinar el verdadero impacto de la FA a nivel mundial.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la FA son variados y se sugiere que todos finalizan en la iniciación o mantenimiento de la arritmia. Éstos pueden ser englobados en la típica clasificación de mecanismos arritmogénicos, que se dividen en: 1) trastornos de la formación del impulso; y 2) trastornos de la conducción del impulso. En relación a los trastornos de la formación del impulso, los mecanismos son²³⁻²⁵:

a) Automatismo alterado, donde el nodo sinusal por efectos metabólicos o del sistema nervioso aumenta o disminuye su actividad despolarizante. Además, si la actividad del nodo sinusal es suprimida, permite la generación de descargas en los marcapasos inferiores (nódulo AV y el sistema de His-Purkinje), pero a ritmos más lentos que el nodo sinusal debido a la ausencia de la supresión por sobreestimulación (*overdrive supression, en inglés*).

b) Automatismo anormal, en este caso las células miocárdicas auriculares y ventriculares que no presentan automatismo de forma espontánea son denominados focos ectópicos que pueden excitar a las células miocárdicas vecinas. Esto ocurre cuando el tejido que se activa está protegido o rodeado de las descargas del marcapaso fisiológico, predisponiéndolas a presentar automatismo.

c) Actividad desencadenante (*triggered activity, en inglés*), que es causada por pospotenciales, en donde, en presencia de un potencial de acción previo (desencadenante) se forman oscilaciones del potencial de membrana (debido a la modificación de corrientes iónicas) que pueden alcanzar el potencial umbral y causar una respuesta desencadenada (nuevo potencial de acción).

Los pospotenciales se clasifican en precoces (PPP), cuando son desencadenados en las fases 2 o 3 del potencial de acción, por lo tanto presentan un mecanismo eléctrico distinto. En el caso de la fase 2, parece relacionarse con aumento en la corriente de calcio de larga duración tipo L (I_{Ca-L}), mientras que, en la fase 3, los pospotenciales pueden ser causados por alteraciones de los canales rectificadores de entrada del potasio (I_{K1}), que reducen las corrientes de repolarización, cuyos efectos generan una prolongación de la duración del potencial de acción. Por otro lado, los pospotenciales tardíos (PPT) se originan luego de completarse la repolarización o fase 4, y son causados por un aumento del calcio intracelular diastólico debido a actividad catecolaminérgica, isquemia, alteraciones del retículo sarcoplásmico o intoxicación digitalica²³⁻²⁵.

Por otro lado, el trastorno de la conducción del impulso describe el mecanismo de reentrada, que se caracterizan por ciclos viciosos auto-sostenibles que propagan el potencial de acción en un circuito cerrado. Los mecanismos de reentradas se originan por obstáculos en la conducción cardiaca, ya sean eléctricos o anatómicos, que disminuyen la velocidad de conducción o bloquean el potencial de acción, alterando la refractariedad del tejido y permitiendo que una onda de despolarización unidireccional se active de un sustrato arritmico que no es suprimido por sobreestimulación, con la posibilidad de excitar el sitio de origen. Las causas que originan los mecanismos de reentrada son: canalopatías, fibrosis cardiaca o cicatrices²⁴. La relevancia de esta clasificación puede observarse en las implicaciones fisiopatológicas de las arritmias en cada escenario clínico, por ejemplo, los mecanismos de reentrada son los causantes de la taquicardia ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica al presentarse bloqueos de la conducción. Por otro lado, los trastornos en el automatismo y los pospotenciales son causantes de arritmias en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica²⁶.

MECANISMOS INICIADORES Y DE MANTENIMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La identificación de focos ectópicos atriales por parte de Haïssaguerre y cols., fue uno de los primeros hallazgos que contribuyeron a la explicación fisiopatológica de la FA, incluyendo células cardíacas atriales que se extienden hacia las venas pulmonares y generan corrientes de despolarización continuas, que disminuyen la refractariedad eléctrica, promoviendo así la FA²⁷. Estos focos ectópicos locales pueden ser ocasionados por PPP a través del incremento de la conductancia al calcio y una mayor actividad de la bomba intercambiadora Na./Ca²⁺ por estimulación autonómica. Por otro lado, alteraciones en el manejo del calcio intracelular ocasiona PPT y pueden iniciar la actividad ectópica de la FA²⁹. Se ha propuesto que el mecanismo de iniciación de los episodios paroxísticos se deba a esta actividad desencadenante³⁰.

Otro mecanismo de iniciación que se ha propuesto, es la presencia de circuitos de micro-reentrada en forma de rotor, auto-sostenibles, que pueden existir en la aurícula, por lo que generan una activación de alta frecuencia³¹. La elevada respuesta eléctrica que emana de la aurícula durante la fibrilación (por cualquiera de los mecanismos previos) ocasiona una remodelación auricular en las corrientes de repolarización como respuesta homeostática, posiblemente debido al estiramiento del músculo miocárdico, pero que a largo plazo forma un sustrato para FA que promueve su perpetuación o mantenimiento^{32,33}.

Los mecanismos de perpetuación de la arritmia son más controversiales y se apoyan en diversas teorías. Una de ellas propone que en la aurícula de un paciente con FA, se forman múltiples ondas de reentrada independientes que son las causantes del mantenimiento de la arritmia, esta teoría es denominada “la hipótesis de las múltiples ondas”³⁴. Por otro lado, se propone también la formación de “rotores”, que son mecanismos de macroreentrada en forma de espiral. Los mecanismos de reentrada se deberían a disminución de la refractariedad, baja conducción u obstáculos en la conducción, cuyo origen se basa en la remodelación auricular⁹.

La remodelación auricular comprende un conjunto de cambios estructurales, eléctricos y neuroendocrinos que originan una aurícula izquierda de mayor tamaño, además de estar sometida a sobrecarga hemodinámica que culmina en fibrosis intersticial, infiltración grasa, hipertrofia miocítica, necrosis y amiloidosis. Los resultados de estos cambios histológicos conllevan a una disociación entre las células miocárdicas y el sistema de conducción cardíaco, lo que ocasiona una heterogeneidad eléctrica y disminución de la velocidad de conducción, que son sustratos ideales para la FA (favorecen mecanismos de reentrada y por lo tanto el mantenimiento de la FA). Los principales factores de riesgo para la enfermedad, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o valvulopatías, e incluso la misma FA, actúan como estresores que contribuyen a la remodelación auricular⁶.

Estas diferencias en los mecanismos de iniciación y mantenimiento proponen una terapia basada en la fisiopatología y estadio de la FA, donde los pacientes con nuevo diagnóstico o paroxismo debe enfocarse en la supresión de los focos ectópicos, y en los pacientes con FA persistente la terapia de abocarse hacia la regresión del sustrato de la arritmia.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de FA pueden clasificarse en no modificables y modificables, en relación a los no modificables se encuentran la genética, la edad, el sexo y la raza, mientras que en los modificables principalmente están el tabaquismo, actividad física, comorbilidades como la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y la apnea obstructiva del sueño. Esta diferencia permite enfocar la atención hacia los factores modificables en la prevención de la FA³⁵.

Diversas mutaciones genéticas de transmisión mendeliana han sido asociadas con el riesgo de FA, afectando los canales de K., canales de Na. y proteínas de las uniones GAP (intercelulares). La ganancia de función de los canales de K. (*KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*) ocasionaría una mayor corriente de repolarización, disminuyendo el tiempo del periodo

refractario y aumentando el riesgo de reentradas, por otro lado, la pérdida de la función de estos canales (*KCNAS5*, *KCNH2*) podría retrasar la repolarización, alargar la duración del potencial de acción y causar PPP³⁶. Los estudios de asociación del genoma completo (*GWAS*, por sus siglas en inglés) también han permitido identificar polimorfismos de un solo nucleótido asociados con FA, en loci como el 4q25 (rs6817105 en *PITX2*), 16q22 (rs2106261 en *ZFHX3*), 1q21 (rs6666258 en *KCNN3*), entre otros, relacionados con procesos biológicos como el automatismo, transducción celular y el desarrollo cardiopulmonar, lo que genera nuevas dianas de investigación³⁷.

Por otro lado, en América y Europa esta patología es más frecuente en los pacientes mayores a 65 años, pero se ha encontrado variabilidad de estas cifras en países de África y Asia, al tener los pacientes promedios de edad por debajo de los 50 años²⁰. El estudio "Framingham" demostró, en un seguimiento de 50 años, que el envejecimiento es el principal factor de riesgo para FA, aumentando hasta 9 veces el riesgo de padecer esta patología después de los 80 años (HR: 9,8; IC 95%: 6,68-13,0 en la corte 1998-2007) y se mantuvo constante durante todo el estudio²¹.

En cuanto al sexo, diversos estudios reportan que la incidencia de FA es mayor en hombres (596 casos por 100 mil personas) que mujeres (373 casos por 100 mil personas), sugiriéndose como relación causal la mayor prevalencia de factores de riesgo y a altura en los primeros³⁸. No obstante, otras investigaciones también han reportado que las mujeres presentan mayor sintomatología, menor calidad de vida y mayor riesgo de complicaciones (ictus, cardiopatía isquémica y mortalidad) que los hombres, posiblemente porque son diagnosticadas a una edad más avanzada³⁸.

En relación a la raza, se ha observado que los blancos tienen mayor prevalencia de FA que los afrodescendientes e hispanos, por el contrario, en los estudios realizados en USA, los afroamericanos tuvieron mayor riesgo de padecer un evento trombo-embólico. El determinante de esta diferencia parece ser el linaje europeo, encontrándose que la presencia de marcadores de esta ancestría aumenta el riesgo de FA, lo que puede deberse a la presencia de variaciones genéticas que ocurrieron en la migración desde África hacia el norte durante las olas migratorias al inicio de la humanidad³⁹. En este sentido, en el proyecto "Healthcare Cost and Utilization Project" realizado en USA, los hispanos presentaron un menor riesgo de padecer FA al ser comparados con las razas caucásicas (HR: 0,78; IC 95%: 0,77-0,79; $p < 0,001$), este mismo comportamiento lo presentaron los asiáticos (HR: 0,78; IC 95%: 0,77-0,79; $p < 0,001$)⁴⁰.

Entre los factores de riesgos modificables, la remodelación auricular (sustrato de la FA) debido a estímulos pro-inflamatorios y pro-fibróticos es el principal mecanismo asociado, por ejemplo, la inactividad física aumenta el riesgo de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, que se relacionan con estados de inflamación crónica de bajo grado. El tabaquismo interviene de manera indirecta aumentando el riesgo de isquemia atrial, miocárdica e insuficiencia cardíaca, a su vez, la nicotina tiene un efecto pro-fibrótico aumentando la expresión de colágeno tipo III en la aurícula⁴¹ y prolonga la duración del potencial de acción bloqueando los canales rectificadores de potasio⁴².

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo relacionados con la FA, debido a la sobrecarga hemodinámica que genera mayor presión en aurícula izquierda y su alargamiento. Además, la activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) es causante de fibrosis y remodelado auricular, constituyendo un sustrato para la arritmia, por esta razón, es plausible el uso de bloqueadores de este eje como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) para la prevención primaria y secundaria de pacientes hipertensos⁴³. La hiperglucemia también contribuye con la remodelación auricular anatómica y eléctrica, por medio del estrés oxidativo y la formación de productos finales de glicación avanzada (*AGEs*, por sus siglas en inglés), que infiltran el miocardio, promueven hipertrofia y fibrosis⁴⁴.

En la obesidad, también existen cambios hemodinámicos que incrementan el gasto cardíaco y sobrecargan la aurícula, además, el estado de inflamación crónica de bajo grado que presentan los obesos debido a la

disfunción del tejido adiposo visceral (incluyendo el epicárdico), generan señales proinflamatorias y pro-fibrótica, por último, existe infiltración grasa que genera daños estructurales en la aurícula⁴⁵. En la apnea obstructiva del sueño, los episodios de hipoapnea y apnea, con la subsecuente hipoxia, estimulan la actividad simpática y disminuyen el tono vagal, aumentando la sobrecarga hemodinámica de la aurícula y la activación de mediadores inflamatorios que pueden relacionarse con la dilatación auricular y la promoción de AF^{46,47}.

Factores predictores de recurrencia

La recurrencia de la FA luego de la restauración del ritmo sinusal también ha sido motivo de estudio, tratando de identificar los puntos de mayor significancia en la prevención secundaria. El ensayo clínico GISSI-AF evaluó a más de 1400 pacientes, evidenciando que el antecedente de 2 o más episodios de FA en los últimos 6 meses era el principal predictor de recurrencia, independientemente del tipo de restauración del ritmo sinusal, ya sea de forma espontánea (HR: 1,42; IC 95%: 1,14-1,77; $p < 0,002$) o a través de la cardioversión (HR: 1,19; IC 95%: 1,01-1,40: .0,038), por otro lado, los pacientes que no utilizaron amiodarona como opción terapéutica, presentaron mayor riesgo de recurrencia que los sujetos que si recibieron este medicamento (HR: 1,42; IC 95%: 1,21-1,67)⁴⁸. Asimismo, antecedentes patológicos como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, valvulopatías, miocardiopatía e hipertensión arterial, son también factores de riesgo para AF recurrente o crónica⁴⁹. Por último, se está evaluando el uso de biomarcadores para predecir la recurrencia de FA, como la proteína C reactiva, aldosterona, homocisteína, péptidos natriuréticos, endotelina-1 y metaloproteinasas⁵⁰.

DIAGNÓSTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Las manifestaciones clínicas de la FA son variables en presentación y severidad, siendo algunos pacientes asintomáticos mientras que otros pueden presentar un importante deterioro funcional. Palpitaciones, sudoración, letargia, disnea, opresión torácica, trastornos del sueño o estrés psicológico son algunos de los síntomas que refieren los pacientes^{51,52}. Al examen físico se puede palpar o auscultar un ritmo irregular, además de encontrarse déficit de pulso, que es la discrepancia entre la frecuencia cardíaca y el pulso periférico en más de 10 unidades por minuto. La palpación del pulso es sensible, pero no específica, por lo que se debe realizar un ECG para la confirmación de la enfermedad^{53,54}.

Para la evaluación de la capacidad funcional de los pacientes se han utilizado escalas generales, como la clasificación de la "New York Heart Association (NYHA)" o la "Escala de calidad de vida relacionada con la salud (SF-36)", pero éstas no fueron creadas para pacientes con FA, por lo que resulta importante el uso de instrumentos validados específicos⁵⁵. Se han propuesto escalas específicas para clasificar la severidad de la sintomatología y la capacidad funcional, permitiendo la toma de decisiones terapéuticas y el seguimiento del paciente. Entre estas escalas se encuentra, la AF-Qol (18 preguntas)⁵⁶, la escala AFEQT (20 preguntas)⁵⁷, el test ASTA (9 preguntas) validado en pacientes con diferentes tipos de arritmias⁵⁸ y el AFSymp (11 preguntas)⁵⁹, pero las más relevantes son la CCS-SAF (Sociedad Canadiense de Cardiología)⁶⁰ y la escala EHRA modificada (Asociación Europea del Ritmo Cardíaco)⁶¹.

A través de la escala EHRA modificada se puede clasificar la capacidad funcional del paciente con FA de la siguiente manera: 1) ninguna sintomatología; 2a) sintomatología leve, las actividades diarias no se ven afectadas, los síntomas no representan un problema para el paciente; 2b) moderada: las actividades diarias no son afectadas, pero los síntomas representan un problema; 3) severa: las actividades diarias son afectadas; 4) incapacitante: no puede continuarse con las actividades diarias⁶¹. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de esta escala para las decisiones terapéuticas y el monitoreo de la sintomatología, sin embargo, es necesario que ensayos clínicos prospectivos permitan determinar la relevancia clínica del uso de estas escalas en el manejo clínico de los pacientes con FA⁶.

El diagnóstico definitivo de la FA se realiza a través de un ECG de 12 derivaciones que constate el típico patrón de intervalos RR irregulares, ausencia de la onda P y actividad auricular irregular. El

monitoreo ambulatorio con ECG puede ser indicado para la vigilancia de la frecuencia cardíaca, determinar la sintomatología relacionada con la recurrencia de la FA o detectar episodios de FA paroxística. La frecuencia cardíaca puede ser variable, presentándose respuestas ventriculares normales, bajas o elevadas. La ausencia de estos signos en el ECG no descartan la enfermedad ya que puede presentarse el patrón paroxístico, por lo que se recomienda un ECG de 30 segundos⁶. El ECG también permite evaluar el intervalo QT, la frecuencia cardíaca, duración del complejo QRS, signos de hipertrofia ventricular, isquemia u otras arritmias cardíacas¹⁶. Luego del diagnóstico de FA, se debe realizar monitoreo con ECG seriados para determinar la progresión de la enfermedad, la efectividad o los efectos adversos de los fármacos utilizados⁶.

El protocolo diagnóstico de los pacientes con esta arritmia también requiere la evaluación de la función renal, hepática y tiroidea, además de otros paraclínicos relevantes como electrolitos y hematología completa. También se recomienda la realización de un ecocardiograma transtorácico el cual permite identificar valvulopatías, función diastólica y sistólica o el tamaño de la aurícula. Por otro lado, si está disponible, en pacientes con inicio del episodio de FA mayor a 48 horas o de evolución incierta, el uso del ecocardiograma transesofágico puede ser útil para identificar trombos intracardiacos que generalmente se encuentran en el apéndice de la aurícula izquierda. En última instancia, en los pacientes con FA hay que descartar tromboembolismo pulmonar submasivo, ya que esto puede generar un malfuncionamiento del corazón derecho^{51,62}.

Monitoreo de complicaciones

Las complicaciones de mayor relevancia e investigación en la actualidad son el riesgo de eventos tromboembólicos y hemorragias asociadas al tratamiento anticoagulante, las escalas más utilizadas para evaluar el riesgo de tromboembolismo son la escala CHADS. planteada en el año 2001 y la escala CHA.DS.VASc diseñada en el 2010, en la cual se amplía el rango de factores de riesgos evaluados (**Tabla 1**)^{63,64}. Las dos herramientas utilizan variables clínicas que permiten su fácil aplicación y estratificación, pero se ha demostrado por medio de meta-análisis que una puntuación ≥ 2 en la escala CHA.DS.VASc, tiene una mayor capacidad predictiva para eventos tromboembólicos e ictus isquémico (RR: 5,90; IC 95%: 5,46-6,37), comparado a la escala CHADS. que presentó un riesgo 3 veces mayor de estas variables de resultados (RR: 3,39; IC 95%: 3,18-3,61)⁶⁵. La guía AHA/ACC/HRS recomienda el uso de la escala CHA.DS.VASc para evaluación del riesgo de ictus isquémico en los pacientes con FA-no valvular¹².

Tabla 1. Escalas para la evaluación del riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular.

TABLA 1.

Escala para la evaluación del riesgo de eventos trombo-embólicos en pacientes con fibrilación auricular.

CHADS ₂		CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Predictor	Puntuación	Predictor	Puntuación
• Insuficiencia cardíaca congestiva • HTA ($\geq 140/90$ mmHg o medicación farmacológica) • Edad ≥ 75 años • Diabetes mellitus • Antecedente de ictus, ataque isquémico transitorio o trombo-embolismo	+1 +1 +1 +1 +2	• Insuficiencia cardíaca (o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo) • HTA ($\geq 140/90$ mmHg o medicación farmacológica) • Edad ≥ 75 años • Diabetes Mellitus • Antecedente de ictus, ataque isquémico transitorio o trombo-embolismo • Enfermedad vascular (EAP, IAM, placa aórtica) • Edad entre 65-74 años • Sexo femenino	+1 +1 +2 +1 +2 +1 +1 +1
Criterio: bajo riesgo (0), intermedio (1-2), alto riesgo (3-6).		Criterio: Bajo riesgo (0), riesgo intermedio (1), alto riesgo (≥ 2).*	

CHADS₂ versión clásica. EAP: enfermedad arterial periférica; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo al miocardio. *En las mujeres las categorías son: bajo riesgo (1), intermedio (2) y alto riesgo (≥ 3). Adaptado de Lip y cols. (63), y Gage y cols (64).

Asimismo, es importante la evaluación del riesgo de hemorragias a través de la escala HAS-BLED, se debe minimizar el riesgo de sangrado a través del control estricto de la presión arterial, la discontinuación de la terapia antiplaquetaria o AINES, la reducción del consumo de alcohol si es excesivo o la identificación y corrección de causas previas de sangrado⁶⁶. Otras escalas han sido publicadas para evaluar el riesgo de hemorragias (Tabla 2)⁶⁷⁻⁶⁹, sin embargo, se ha demostrado que el rendimiento predictivo de la escala HAS-BLED es mayor que las puntuaciones ORBIT o ATRIA, por lo que su uso está recomendado en las guías de manejo clínico⁷⁰.

Tabla 2. Escalas para la evaluación del riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular.

TABLA 2
Escala para la evaluación del riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular.

HAS-BLED		ORBIT		ATRIA	
Predictor	Puntuación	Predictor	Puntuación	Predictor	Puntuación
• HTA (no controlada, >160 mmHg sistólica). • Alteración renal (diálisis, creatinina > 2,2 mg/dl) • Alteración hepática (cirrosis, bilirrubina x2 o AST/ALT >3x) • Ictus previo • Antecedente de sangrado o predisposición al sangrado • INR lábil • Edad ≥ 65 años • Uso de alcohol (≥ 8 bebidas por semana) • Uso de medicación que predispone al sangrado (AINES o antiplaquetarios)	+1 +1 +1 +1 +1 +1 +1 +1 +1	• Edad ≥ 74 años • Anemia • Antecedente de sangrado • CíCr < 60 ml/min • Tratamiento antiplaquetario	+1 +2 +2 +1 +1	• Anemia • CíCr < 30 ml/min o diálisis • Edad ≥ 75 años • Antecedente de sangrado • HTA	+3 +3 +2 +1 +1
Criterio: bajo (0), intermedio (1-2), alto riesgo (≥ 3).		Criterio: bajo riesgo (0-2), intermedio (3), alto riesgo (≥4).		Criterio: bajo riesgo (0-3), intermedio (4), alto riesgo (5-10).	

CíCr: clearance de creatinina; HTA: hipertensión arterial; INR: razón normalizada internacional. Adaptado de Pisters y cols. (67), Fang y cols. (68), y O'Brien y cols (69).

Es necesario también educar al paciente e involucrarlo en su manejo clínico, por ejemplo, se le puede explicar y estar atento para reconocer signos de complicaciones como focalización neurológica o disnea, que permite la atención temprana del caso⁶⁶. Para ello, se puede utilizar la escala “FAST” que es fácil de aprender y aplicar, reforzándose con material ilustrativo, la cual evalúa debilidad muscular en cara, brazos y alteraciones del lenguaje. Por lo tanto, si el paciente presenta alguno de estos síntomas debe buscar atención médica inmediata⁷¹.

TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El tratamiento de la FA es complejo y debe individualizarse en cada paciente, tomando en cuenta la sintomatología, la evaluación del riesgo de eventos trombo-embólicos o hemorrágicos, los factores de riesgos concomitantes y la disponibilidad de recursos. El manejo clínico, por lo tanto, requiere un equipo multidisciplinario que integre al paciente en su seguimiento por medio de la educación^{66,72}. Según la EHRA, el manejo clínico de la enfermedad busca mantener la estabilidad hemodinámica, reducir el riesgo cardiovascular, la prevención de enfermedad cerebrovascular aguda, mejorar la sintomatología y la calidad de vida¹⁶.

Control del ritmo vs control de la frecuencia

Una de las principales decisiones que se debe tomar frente a un paciente diagnosticado con FA, es la cardioversión inmediata del episodio arrítmico. Esto depende de la urgencia requerida, por ejemplo, en cardiopatía isquémica o inestabilidad hemodinámica, siendo la elección el uso de cardioversión eléctrica por su mayor efectividad para restaurar el ritmo sinusal¹⁶. En los pacientes que acuden a consulta o servicios de emergencia y están en condición estable, se pueden evaluar las opciones terapéuticas con un mayor rango de tiempo. Si se sospecha que el episodio de FA tiene una duración mayor a 48 horas o sea incierto, es necesaria la anticoagulación previo a una posible cardioversión, la cardioversión puede ser en este caso farmacológica (fármacos antiarrítmicos) o eléctrica^{12,54}.

Por otro lado, la terapéutica basada en el control de la frecuencia cardíaca tiene como objetivo reducir la sintomatología asociada a la FA además de evitar la disfunción contráctil debido a taquiarritmias. Las indicaciones para esta terapia son frecuencias cardíacas mayores a 100-110 latidos por minuto en pacientes donde la restauración del ritmo sinusal sea más riesgosa que beneficiosa y se necesite controlar la sintomatología o cuando la cardioversión falla^{6,72}. En algunos estudios se ha reportado que el uso de esta terapia se asocia a un mejor pronóstico que el control del ritmo, pero esta evidencia no es concluyente^{73, 74}.

Para cumplir los objetivos de este enfoque es necesario un seguimiento riguroso para evaluar la eficacia del tratamiento y realizar ajustes de acuerdo a las comorbilidades (insuficiencia cardíaca) y a la severidad de los síntomas. Si la respuesta ventricular es rápida, el paciente puede presentar mayor sintomatología y afectación de la calidad de vida. En la actualidad, la meta del control de la frecuencia cardíaca es mantener los latidos menores a 80 en el episodio sintomático y menores 110 por minuto cuando se ha recuperado y la función sistólica esté preservada^{6,54}. Los fármacos utilizados para este enfoque son: a) los bloqueadores del receptor β -adrenérgico (o beta-bloqueantes), b) la digoxina (incluida en la guía europea); c) los antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) y d) amiodarona. El uso de alguno de ellos se rige por las comorbilidades que presente el paciente como insuficiencia cardíaca descompensada, vía accesoria para la conducción del nodo AV (pre-excitación), estados perioperatorios o enfermos críticos (alta actividad simpática)⁷⁵.

El uso de la digoxina es frecuente en la práctica clínica en pacientes con disfunción severa del ventrículo izquierdo pero deben considerarse los efectos adversos. Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de mortalidad con el uso de este fármaco⁷⁶, aunque otros indican que este efecto se debe a un sesgo de prescripción en los estudios observacionales (se indica a pacientes más enfermos), ya que en los estudios clínicos aleatorizados se ha demostrado un efecto neutral de la terapia⁷⁷. Algunas de las recomendaciones de las guías actuales son^{6,54}:

- Utilizar cualquiera de los grupos farmacológicos en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor al 40%.
- Para pacientes con fracción de eyección menor al 40%, las opciones son los beta-bloqueantes y la digoxina.
- Si la meta de control no es alcanzada con un fármaco, se pueden combinar con otro de los grupos farmacológicos.
- Si el paciente presenta FA con pre-excitación ventricular no debe utilizarse la digoxina, verapamil, diltiazem ni la amiodarona.

Por otro lado, el enfoque del control del ritmo tiene como objetivo restaurar al nodo sinusal como marcapasos cardíaco. Considerando la fisiopatología, la terapia del control del ritmo debería proveer mejores resultados que la terapia del control de la frecuencia cardíaca, sin embargo, algunos estudios no han demostrado efectos superiores en el uso de una u otra terapia en relación a la mortalidad, trombo-embolismo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o hemorragias, aunque han evidenciado una menor tasa de rehospitalización con el tratamiento del control de la frecuencia^{78,81}. La terapia del control del ritmo está indicada en todo paciente con FA para mejorar la sintomatología asociada, pero debido a que el uso de

fármacos antiarrítmicos se asocia a efectos adversos proarritmogénicos, en la práctica clínica se utiliza luego del fallo de la terapia del control de la frecuencia cardíaca⁶. Los fármacos antiarrítmicos más utilizados para el control del ritmo pertenecen a la familia Ic y III de la clasificación de Vaughan Williams⁸².

La presencia de insuficiencia cardíaca, disfunción o hipertrofia del ventrículo izquierdo o cardiopatía isquémica debe ser evaluada al momento de seleccionar el tratamiento antiarrítmico, por ejemplo, la flecainida o la propafenona (grupo Ic) están contraindicados ante enfermedades cardíacas estructurales. En pacientes con hipertrofia ventricular izquierda puede indicarse amiodarona, con cardiopatía isquémica se puede utilizar dofetilida, dronedarona (no a largo plazo), sotalol o amiodarona y en cardiomiopatías se prefiere amiodarona o dofetilida⁸². La elección del fármaco antiarrítmico depende también de la función hepática, renal y tiroidea, siendo necesario hacer controles en el caso de considerar la amiodarona, sotalol, dronedarona (grupo III), flecainida o propafenona (grupo Ic). Además es ideal el monitoreo de efectos adversos los primeros 3 días si se indica fármacos como flecainida, propafenona o sotalol; por dos semanas en el caso de dronedarona; o 1 a 4 semanas para amiodarona⁶⁶.

La cardioversión eléctrica se reserva cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable y cuando sea la terapia elegida conjuntamente por el paciente y el médico para restaurar el ritmo sinusal. Esta terapia presenta importantes ventajas al ser de acción rápida y efectiva, pero cuenta con las limitaciones de requerir sedación y ayuno, además del riesgo de taquicardias ventriculares y asistolia⁸³. Con equipos bifásicos se recomienda el uso de 100 J como energía inicial de descarga en pacientes con menos de 48 horas de evolución y con 150 J en aquellos con más de 48 horas de evolución sincronizadas con la onda R⁸⁴. Resulta imperiosa también la anticoagulación en pacientes con cardioversión eléctrica programada, ya que reduce de manera importante el riesgo de ictus isquémico. La recomendación se basa en que todo paciente con un episodio de FA mayor a 48 horas o de evolución incierta, la probabilidad de trombos intracardiacos es alta, por lo tanto, se requiere inicio de la terapia de anticoagulación por lo menos 3 semanas antes y posteriormente continuar por 4 semanas⁸⁵.

En pacientes con FA sintomática de reciente inicio (<36 horas) y hemodinámicamente estables, la terapia conservadora (tratamiento del control del ritmo y cardioversión sólo si no se resolvía de forma espontánea a las 48 horas), demostró no inferioridad frente a la cardioversión temprana luego de 4 semanas de seguimiento⁸⁶. También se ha planteado el uso de la “píldora en el bolsillo”, que es una terapia de control agudo del episodio de FA, en pacientes con episodios infrecuentes de patrón paroxístico, a través de la autoadministración de una dosis oral de flecainida (200-300 mg) o propafenona (450-600 mg). Sin embargo, esta terapia ha demostrado falla del tratamiento debido a ineficacia, hipotensión, conversión a flutter auricular y síncope, por lo que no puede ser recomendada en la actualidad de rutina⁸⁷.

La ablación percutánea de la FA es una técnica que ha avanzado de manera prodigiosa en los últimos años y debe ser considerada como opción de primera línea en pacientes sin enfermedad estructural cardíaca y episodios paroxísticos de FA (de corta duración pero muy frecuentes). Como segunda línea terapéutica, indicada en pacientes que no logran conseguir alivio de la sintomatología con la cardioversión farmacológica o cuando se presentan efectos adversos a largo plazo, pero es importante que su realización sea llevada a cabo por personal altamente calificado en centros de salud especializados⁸⁸. Se basa en el aislamiento o la ablación circular de las venas pulmonares, utilizando técnicas como radiofrecuencia, lesiones lineales o con crioenergía, con una efectividad entre el 70-90% ya que el mayor número de casos de FA inician en esta zona, sin embargo, el porcentaje restante llega a requerir una segunda intervención o tratamiento farmacológico para evitar recurrencias. Las complicaciones son infrecuentes pero pueden presentarse, como equimosis o hemorragias en el sitio de acceso vascular (1-2%), o complicaciones mayores como ictus, infarto o perforaciones (1%)⁸⁹.

Un nuevo concepto denominado “terapia híbrida” es utilizado en el tratamiento del control del ritmo en FA. Ésta se refiere a los pacientes que han sido sometidas a una ablación percutánea, que requieren posteriormente a la intervención, el uso de fármacos antiarrítmicos por 3 o más meses para lograr la reducción

de la sintomatología. El uso de esta terapia es beneficioso ya que se ha demostrado un aumento de la recurrencia de FA, luego de la cardioversión por ablación percutánea, y algunos pacientes pueden rechazar la realización de una segunda intervención⁹⁰.

Múltiples opciones terapéuticas existen para los pacientes con FA y dependen de muchos factores personales, disponibilidad de recursos, sintomatología o riesgo de complicaciones, por esto, según el consenso de EHRA todos los pacientes con FA deben ser evaluados por un cardiólogo para elegir la opción terapéutica más adecuada¹⁶.

Anticoagulación para prevención de eventos trombo-embólicos

El tratamiento anticoagulante depende directamente del riesgo de trombo-embolismo que el paciente presente, por lo tanto, los patrones de FA no son modificantes de la terapia. La anticoagulación varía dependiendo del tipo de FA, en el caso de FA valvular según los nuevos criterios (estenosis mitral moderada a severa o prótesis mecánica) la indicación es la anticoagulación a largo plazo con warfarina (antagonista de la vitamina K). En el caso de la FA no valvular, los nuevos anticoagulantes orales han demostrado no inferioridad o superioridad en relación al perfil de seguridad frente a la warfarina, por lo que se recomienda su uso⁹¹. En la tabla 3 se presentan los fármacos anticoagulantes orales que han sido aprobados en la actualidad para uso en pacientes con FA. Si un paciente que toma terapia anticoagulante presenta hemorragia aguda, el fármaco debe ser suspendido inmediatamente e indicarse los antídotos específicos o agentes reversores. Sin embargo, la tasa de hemorragia en pacientes tratados de forma adecuada es baja y las contraindicaciones absolutas para esta terapia son raras, por lo que es una terapia costo-beneficiosa^{92,93}.

Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes orales no vitamina-K dependientes (NOACs) son referidos actualmente también como anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) y están agrupados en dos familias farmacológicas: a) los inhibidores directos de la trombina como el dabigatrán; b) los inhibidores del factor Xa como rivaroxaban, apixaban y edoxaban (Tabla 3). Betrixabán es el quinto fármaco NOACs, pero no ha sido aprobado por la FDA para uso en pacientes con FA (aprobado para profilaxis de trombo-embolismo venoso) y se ha completado la fase II en ensayos clínicos⁹⁴. Estos fármacos tienen como ventaja que no requieren el monitoreo continuo de la terapia a través del INR, a diferencia de la warfarina, además de tener menos interacciones farmacológicas⁹⁵.

Tabla 3. Fármacos anticoagulantes aprobados para el uso de profilaxis de trombo-embolismo en pacientes con fibrilación auricular.

TABLA 3
Fármacos anticoagulantes aprobados para el uso de profilaxis de trombo-embolismo en pacientes con fibrilación auricular.

Fármaco	Warfarina	Dabigatrán	Rivarozaban	Apixaban	Edoxaban
Nombre comercial	COUMADIN®	PRADAXA®	XARELTO®	ELIQUIS®	SAVAYSA®
Año de aprobación	1954	2010	2011	2012	2015
Diana farmacológica	Factores vitamina K-dependientes	Factor II	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Dosis terapéutica	Individualizada (INR entre 2-3)	150 mg VO BID	20 mg VO OD con la comida de la noche	5 mg VO BID	60 mg VO OD
Vida media	20-60 horas	7-17 horas	7-13 horas	8-15 horas	9-11 horas
Metabolismo	Metabolismo hepático	Metabolismo hepático	Metabolismo hepático	25% se metaboliza en hígado	15% de metabolismo hepático
Excreción	< 1% renal como droga madre Excretada como metabolitos	7% renal y 86% por heces vía oral	36% vía renal como droga madre 7% vía fecal como droga madre	27% por vía renal Resto por heces	50% vía renal
Eliminación por hemodiálisis (sesión de 4 horas)	<1 %	50-60%	<1%	7%	9%
Interacciones farmacológicas	Múltiples	Inhibidores de la P-gp Rifampicina	Inhibidores de la CYP3A4 y la P-gp	Inhibidores de la CYP3A4 y la P-gp	Inhibidores de la CYP3A4 y la P-gp Rifampicina
Ajuste renal	No se requiere ajuste de dosis	ClCr entre 15-30 ml/min: 75 mg VO BID <15 ml/min no recomendado	ClCr entre 15-50 ml/min: 15 mg VO con la comida de la noche <15 ml/min no recomendado	No se requiere ajuste en pacientes con ClCr > 15 ml/min* <15 ml/min no recomendado	ClCr entre 15-50: 30 mg VO OD No recomendado en pacientes con ClCr > 95 ml/min o <15 ml/min
Ajuste hepático	Uso con precaución	No requiere	No recomendado en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa	No requiere ajuste en enfermedad hepática leve Data limitada en estadios más severos	No recomendado en pacientes con enfermedad hepática moderada o severa
Agente reversor**	Vitamina K, plasma fresco congelado	Idarucizumab	Concentrado del complejo de protrombina	Concentrado del complejo de protrombina	Concentrado del complejo de protrombina
Presentación	Tabletas de 1 a 10 mg. Vial de 5 mg	Capsulas de 75 mg, 110 mg y 150 mg	Tabletas de 10 mg, 15 mg y 20 mg	Tabletas de 2,5 mg y 5 mg	Tabletas de 15, 30 y 60 mg

Fuente: FDA. BID: dos veces al día; ClCr: clearance de creatinina; OD: una vez al día; VO: vía oral. *Pacientes con creatinina sérica > 1,5 mg/dl y otro de estos factores: edad > 80 años o peso menor a 60 kg; 2,5 mg VO BID. ** El andexanet alfa recientemente se ha aprobado como agente reversor de rivarozabán, apixaban y edoxaban¹²⁸.

Es requerida la evaluación de la función renal y hepática previo a la indicación de esta terapia, siendo requerido un monitoreo anual. Si bien, se ha demostrado una relación riesgo-beneficio a favor de estos últimos fármacos, hay que considerar su escasa disponibilidad, alto costo y poca experiencia con los agentes reversores o antidotos. Cabe destacar que la decisión de la anticoagulación debe ser compartida e individualizada luego de la explicación de los riesgos absolutos y relativos de ictus y de hemorragias, tomando en consideración las preferencias el paciente^{95,96}.

Las recomendaciones de la guía de la AHA/ACC/HRS-2019 con sus respectivas modificaciones son¹²:

- En pacientes con FA y una puntuación CHA.DS.VASC mayor o igual a 2 en hombres o mayor o igual a 3 en mujeres, se recomienda la anticoagulación oral. Las opciones son: warfarina, dabigatrán, rivaroxaban, apixaban y edoxaban. Este último fármaco fue añadido por su aprobación para la comercialización en el año 2015 por la FDA en pacientes con FA⁹⁷.

- Los anticoagulantes orales de acción directa son recomendados por encima de la warfarina, excepto en pacientes con estenosis mitral moderada a grave o con prótesis valvular (nivel de evidencia A). Esta recomendación cambia, ya que la FA valvular consideraba otras valvulopatías como estenosis mitral leve, insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica e insuficiencia tricuspídea, pero los meta-análisis demostraron que en estas patologías los NOACs disminuían los eventos trombo-embólicos en comparación a la warfarina, por lo que se incluyen en la categoría de FA no valvular¹².

- Los pacientes tratados con warfarina deben ser monitoreados a través del INR semanalmente desde el comienzo de la anticoagulación y posteriormente de forma mensual cuando el tratamiento sea estable.

En pacientes con puntuación de la escala CHA.DS.VASC igual a 0 en hombres o 1 en mujeres, la terapia puede ser omitida, por otro lado, con una puntuación igual a 1 en hombres o igual a 2 en mujeres, se puede considerar la anticoagulación para reducir el riesgo de ictus trombo-embólico conjuntamente con la evaluación del riesgo de hemorragias^{98,99}. El riesgo de trombo-embolismo en las mujeres debe ser evaluada de forma independiente ya que no se recomienda el uso de anticoagulación con puntuación igual a 1 basada solo en el sexo^{6,12}.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Este subgrupo de pacientes requiere mayor investigación para determinar el perfil de seguridad de estos fármacos a largo plazo debido al riesgo intrínseco de hemorragias en pacientes urémicos. Los pacientes con indicación de terapia de anticoagulación y que presenten enfermedad renal crónica en estadio terminal (ClCr < 15 ml/min), o estén en terapia de sustitución renal, se considera como primera opción de uso la warfarina pero cada vez más se están utilizando fármacos NOACs como el apixaban. Por otro lado, en pacientes con FA no valvular y enfermedad renal crónica moderada a severa (ClCr > 15 ml/min), puede ser considerados otros fármacos anticoagulantes como: apixaban, dabigatrán, rivaroxaban y edoxaban, ajustándose las dosis según la depuración de creatinina¹⁰⁰.

Bioprótesis valvular

En pacientes con bioprótesis valvular, la mayoría no requiere uso de terapia anticoagulación a largo plazo. La AHA/ACC/HRS recomiendan el uso de warfarina por 3-6 meses luego de la cirugía en pacientes con bajo riesgo de sangrado¹⁰¹. Sin embargo, si se asocia al cuadro clínico la FA, es aceptable el uso de anticoagulación oral con warfarina o NOACs a excepción de si hay riesgo de enfermedad reumática previa donde los últimos fármacos están contraindicados^{13,102}. Esta data es limitada, por lo que debe evaluarse en estudios prospectivos para conocer los efectos a largo plazo y el perfil de seguridad en estos pacientes.

PERSPECTIVAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Perspectivas diagnósticas

Debido al elevado número de pacientes con FA asintomática podría ser costo-beneficioso el cribado de pacientes mayores a 65 años de edad a través de la palpación del pulso, y en el caso de ser irregular se indica seguimiento con el ECG¹⁰³. En la actualidad, el diagnóstico definitivo de la FA es realizado por el ECG de 12 derivaciones, sin embargo, nuevas tecnologías de fácil aplicación y mayor disponibilidad están surgiendo que pueden ayudar al cribado y diagnóstico de arritmias. Otras técnicas que requieran menos recursos que el ECG de 12 derivaciones han sido evaluadas en una revisión sistemática y meta-análisis, donde se observó que el uso de monitores de presión arterial puede tener un mejor desempeño diagnóstico (sensibilidad del 98% y especificidad del 92%) que la palpación del pulso (sensibilidad del 92% y especificidad del 89%)¹⁰⁴.

En el mercado se pueden encontrar distintos tipos de esfigmomanómetros, teléfonos inteligentes, aplicaciones relacionadas con salud, dispositivos portátiles como relojes y bandas “fitness” que podrían ayudar en la evaluación y seguimiento del paciente¹⁰⁵⁻¹¹⁰. Sin embargo, es necesaria la evaluación del rendimiento diagnóstico frente a un “Gold standard” de todos estos nuevos elementos que están introduciéndose en la actualidad para determinar su relación costo-beneficio. Todas estas nuevas técnicas de cribado y diagnóstico deben confrontar la limitación de los falsos positivos que ocasionaría ansiedad en los pacientes y mayor gasto de recursos médicos⁹⁹.

En pacientes con ictus previo, se ha demostrado una alta frecuencia de FA aun cuando la evolución y los métodos de monitoreo varían¹¹¹, por lo tanto, nuevas técnicas que permitan su evaluación a corto y largo plazo son necesarias. Se está evaluando el uso de un protocolo de monitoreo de ECG luego del ictus, por una duración de 7 días, para evaluar la incidencia de FA en estos pacientes (NCT02204267).

Por otro lado, es necesaria una clasificación molecular y fisiopatológica que determine un mejor manejo terapéutico y pronóstico del paciente. La entrada al escenario clínico y epidemiológico de nuevas tecnologías como la genómica, proteómica, “big data” y metabolómica, podrían ser útiles herramientas para cumplir este objetivo. El beneficioso de una nueva clasificación es poder identificar grupos de pacientes con FA que compartan mecanismos patológicos y por lo tanto sean susceptibles a una terapia específica. Estos métodos luego requerirán una validación y evaluación del costo-beneficioso^{74,112-115}. Las guías europeas de la ESC y la EHRA han planteado una posible clasificación fisiopatológica^{6,72}, pero es necesario su estudio en investigaciones prospectivas y su aplicación en el “mundo real”.

Perspectivas terapéuticas

En relación al tratamiento, la anticoagulación en la FA es aún poco utilizada o no logra conseguir adherencia terapéutica en los pacientes a pesar de conocer los beneficios en la prevención de ictus tromboembólico. Esta problemática surge principalmente con el uso de warfarina¹¹⁶, y puede ser superada con una mayor indicación de los NOACs que no requieren monitoreo y tienen menos interacciones medicamentosas¹¹⁷. Sin embargo, la adherencia a estos fármacos, aunque mayor a la warfarina, parece seguir siendo subóptima desde su introducción al mercado, lo que genera mayor riesgo de mortalidad^{118,119}. El ensayo clínico “AEGEAN” evaluó la efectividad de un programa educacional por 48 semanas en la adherencia terapéutica a la anticoagulación en pacientes con FA-no valvular, reportando que no hubo efecto adicional de esta estrategia frente al estándar de tratamiento en los primeros seis meses de seguimiento (NCT01884350)¹²⁰. Si bien este estudio no ha demostrado efectos beneficiosos de un programa de educación en la adherencia farmacológica, es necesario evaluar otras estrategias relacionadas al médico o paciente que mejoren este aspecto del tratamiento.

Otra de las problemáticas que se deben abordar a largo plazo en el tratamiento de la FA es la definición de metas y nivel de calidad de las terapias del control de ritmo y de la frecuencia cardíaca. La terapia del control de la frecuencia cardíaca es utilizada como tratamiento de base en muchos casos de FA y tiene un efecto comparable con la terapia del control del ritmo, pero la evidencia que apoya esta terapia aún no es concluyente¹²¹. Es necesario que futuros estudios evalúen la frecuencia cardíaca óptima u otros factores pronósticos que deben ser alcanzados para mejorar la sintomatología, la calidad de vida y los

resultados cardiovasculares, además de la elección de fármacos en grupos de pacientes específicos (con función cardíaca alterada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica)⁷². Esto podría ser ayudado también con una clasificación fisiopatológica, como la proponen las guías europeas^{6,66}.

La ablación percutánea es una opción terapéutica utilizada cada vez más con el avance de las técnicas invasivas, pero en la FA persistente, ésta puede ser compleja debido a los múltiples focos ectópicos que pueden existir, por lo que la ayuda con sistema de mapeo tridimensional podría mejorar la eficacia y seguridad en estos pacientes (NCT03242694, NCT03444337). Poco se conoce también sobre los resultados cardiovasculares a largo plazo de la indicación de la ablación percutánea y el uso de esta técnica en pacientes asintomáticos. Múltiples ensayos clínicos se están realizando para la evaluación de la efectividad de esta técnica en distintos escenarios clínicos y se espera que sus resultados en los próximos años aumenten su recomendación (Tabla 4).

Tabla 4. Ensayos clínicos en curso que evalúan nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular.

TABLA 4
Ensayos clínicos en curso que evalúan nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular.

Estrategia diagnóstica o terapéutica	Diseño del estudio	NCT	Objetivo
Monitoreo continuo ECG por 7 días (MonDAFIS)	Intervencional aleatorizado abierto	NCT02204267	Cribado de FA en paciente con ictus agudo
Técnicas multimodales de análisis de la función de la aurícula izquierda previo a la ablación por catéter	Observacional de cohorte prospectivo	NCT03242694	Efectividad en pacientes con FA persistente
Mapeo de la aurícula izquierda con MRI previo a la ablación por catéter	Observacional prospectivo	NCT03444337	Efectividad en pacientes con FA persistente
Ablación por catéter (STOP AF First)	Intervencional aleatorizado abierto	NCT03118518	Efectividad en pacientes de reciente diagnóstico
Ablación por catéter (CLEAR-AF)	Intervencional aleatorizado abierto ciego simple	NCT023892162	Efectividad en pacientes con FA persistente
Ablación por catéter (NO PERS-AF)	Intervencional aleatorizado abierto	NCT03008811	Efectividad en pacientes con FA persistente
Ablación por catéter (TactiCath SE)	Intervencional no aleatorizado abierto	NCT03650556	Efectividad en pacientes con FA persistente
Ablación por catéter (STABLED)	Intervencional aleatorizado abierto de fase III	NCT03777631	Prevención secundaria de ictus
Ablación por catéter (craft)	Intervencional aleatorizado ciego simple de fase III	NCT03716934	Supervivencia, mortalidad y complicaciones mayores
Terapia upstream (RASTA-AF): controles de factores de riesgo	Intervencional aleatorizado abierto	NCT03682991	Regresión de la remodelación auricular
Terapia upstream (RACE 3): antagonistas de la aldosterona, estatinas y restricciones dietarias	Intervencional aleatorizado abierto	NCT00877643	Regresión de la remodelación auricular
Terapia upstream (TRIM-AF): metformina y control de factores de riesgo	Intervencional aleatorizado ciego simple de Fase IV	NCT03603912	Regresión de la remodelación auricular
Oclusión del apéndice de la aurícula izquierda con dispositivo Watchman TM (WASPS)	Observacional de cohorte prospectiva	NCT03327350	Prevención secundaria de ictus
Oclusión del apéndice de la aurícula izquierda con dispositivo Watchman TM (LATINAWERICA)	Observacional de cohorte retrospectiva	NCT03651323	Complicaciones y mortalidad
Educacional (AEGEN)	Intervencional aleatorizado abierto de fase IV	NCT01884350	Adherencia terapéutica

MRI: imagen por resonancia magnética.

En pacientes con contraindicaciones para anticoagulación oral se puede considerar la oclusión del apéndice atrial izquierdo para disminuir el riesgo de trombo-embolismo, con una acción comparable a la warfarina pero menor riesgo de hemorragias¹²². El dispositivo WATCHMANTM fue aprobado por la FDA en el año 2015 para su uso en pacientes con FA y consiste en un dispositivo implantado en el apéndice atrial izquierdo que previene el desprendimiento de trombos intracardiacos en esta región hacia la circulación¹²³. Por esta aprobación por parte de la FDA del dispositivo, la guía AHA/ACC/HRS de manejo de FA actualizó y recomendó el uso del WATCHMANTM para los pacientes con riesgo de trombo-embolismo que cuenten con contraindicaciones para la anticoagulación oral a largo plazo¹². El uso de esta terapia se está investigando en la actualidad para la prevención secundaria de ictus isquémico en el ensayo clínico “WASPS” y en Latinoamérica se está evaluando los resultados a los 6 meses de la indicación de esta terapia en el ensayo clínico “LATINAWERICA” (Tabla 4).

Por otro lado, estudios han encontrado riesgo residual de ictus, insuficiencia cardíaca y muerte súbita en los pacientes anticoagulados, por lo que el manejo clínico del paciente con FA debe incluir también una evaluación de las comorbilidades para disminuir el riesgo global de mortalidad^{124,125}. En la actualidad, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca no se limita al manejo de la sintomatología y sus posibles complicaciones, sino que incluye fármacos que han constado la regresión de la remodelación ventricular, esto puede ser aplicado también en el ámbito de la fibrilación auricular por medio de las “terapias upstream”. Por esta razón, se ha evaluado el uso de ARA, ácidos grasos poli-insaturados o estatinas para la regresión de la remodelación auricular, y aunque los resultados han sido positivos su impacto en los resultados clínicos no ha sido significativo^{126,127}. En la actualidad, se están evaluando en ensayos clínicos el uso de metformina, antagonistas de la aldosterona, estatinas y el control de factores de riesgo para reducir el sustrato de la FA (Tabla 4).

Por último, la FA sigue siendo la arritmia cardíaca más frecuente a nivel mundial y se relaciona con mayor morbimortalidad cardíaca y neurológica, a pesar de todos los avances realizados en los últimos años. Sin embargo, la entrada al escenario clínico de nuevas tecnologías ha permitido avanzar en el entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos ya que se requiere iniciar una terapia dirigida. Los resultados de los múltiples ensayos clínicos que se están realizando en la actualidad brindarán valiosa información para optimizar el tratamiento de estos pacientes, reducir sus complicaciones y mejorar la calidad de vida.

ABREVIATURAS

ACC Colegio Americano de Cardiología
 AGEs productos finales de glicación avanzada
 AHA Asociación Americana del Corazón
 AINES anti-inflamatorios no esteroideos
 ARA antagonistas del receptor de angiotensina
 AV aurículoventricular
 ClCr clearance de creatinina
 DALF años de vida ajustados por discapacidad
 DOACs anticoagulantes orales de acción directa
 ECG electrocardiograma
 EHRA Asociación Europea del Ritmo Cardíaco
 ESC Sociedad Europea de Cardiología
 FA fibrilación auricular
 FDA Food and Drugs Administration
 GWAS estudios de asociación del genoma completo
 HR cociente de riesgo
 HRS Sociedad del Ritmo Cardíaco

IECA inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 INR razón normalizada internacional
 NOACs anticoagulantes orales no vitamina K dependientes
 PPP pospotenciales precoces
 PPT pospotenciales tardíos
 RAA renina-angiotensina-aldosterona
 USA Estados Unidos de América

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 4(3):313-20.
2. Hoffa M, Ludwig C. Einige neue Versuche über Herzbewegung. *Zeitschr F Rat Med*. 1850;9(107).
3. Lewis T. REPORT CXIX. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J*. 27 de noviembre de 1909;2(2552):1528.
4. Garrey W. Auricular fibrillation. *Physiol Rev*. 1924;4:215-250.
5. Nishida K, Nattel S. Atrial fibrillation compendium: historical context and detailed translational perspective on an important clinical problem. *Circ Res*. 2014;114(9):1447-52.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
7. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin L-Å, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace*. 2013;15(1):135-40.
8. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NAM. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(12):1778-810.
9. Pellman J, Sheikh F. Atrial Fibrillation: Mechanisms, Therapeutics, and Future Directions. *Compr Physiol*. 2015;5(2):649-65.
10. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
11. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-23.
12. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;139.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
14. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1591-602.
15. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GYH, et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2682-7.
16. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2013;15(11):1540-56.
17. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N.

18. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
19. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
20. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018;72(3):e13070.
21. Schnabel RB, Yin X, PhilimonGona, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community. *Lancet Lond Engl*. 2015;386(9989):154-62.
22. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.
23. Gaztañaga L, Aga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mecanismos de las arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(02):174-85.
24. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin*. 2011;3(1):23-45.
25. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Arrhythmia*. 2016;32(2):75-81.
26. Senst B, Basit H, Zeltser R. Reentry Arrhythmia. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
27. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
28. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005;2(6):624-31.
29. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XHT. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):734-43.
30. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145-56.
31. Romero I, Nedios S, Kriatselis C. Diagnosis and management of atrial fibrillation: an overview. *Cardiovasc Ther*. octubre de 2014;32(5):242-52.
32. Michael G, Xiao L, Qi X-Y, Dobrev D, Nattel S. Remodelling of cardiac repolarization: how homeostatic responses can lead to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):491-9.
33. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2014;23(2):71-84.
34. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58(1):59-70.
35. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
36. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet*. 2016;61(1):61-70.
37. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44(6):670-5.
38. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):321-32.
39. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, Lettre G, Vittinghoff E, Lubitz SA, et al. European Ancestry as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in African Americans. *Circulation*. 2010;122(20):2009-15.
40. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128(23):2470-7.
41. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, Bukowska A, Peters B, Klein HU, et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart Br Card Soc*. 2007;93(9):1056-63.

42. Wang H, Yang B, Zhang L, Xu D, Wang Z. Direct block of inward rectifier potassium channels by nicotine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;164(1):97-101.
43. Lau Y-F, Yiu K-H, Siu C-W, Tse H-F. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *J Hum Hypertens*. 2012;26(10):563-9.
44. De Sensi F, De Potter T, Cresti A, Severi S, Breithardt G. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):364-73.
45. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2019;8(1):28-36.
46. Oza N, Baveja S, Khayat R, Houmsse M. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: understanding the connection. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(5):613-21.
47. Latina JM, Estes NAM, Garlitski AC. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med*. 2013;2013:621736.
48. Disertori M, Lombardi F, Barlera S, Latini R, Maggioni AP, Zeni P, et al. Clinical predictors of atrial fibrillation recurrence in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial. *Am Heart J*. 2010;159(5):857-63.
49. Lakshminarayan K, Anderson DC, Herzog CA, Qureshi AI. Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation and Related Cerebrovascular Events in the United States. *The neurologist*. 2008;14(3):143-50.
50. Vizzardi E, Curnis A, Latini MG, Salghetti F, Rocco E, Lupi L, et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2014;15(3):235-53.
51. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2011;83(1):61-8.
52. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, et al. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation: State-of-the-Art and Future Research Opportunities. *Circulation*. 2012;125(23):2933-43.
53. Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician*. 2016;94(6):442-52.
54. January Craig T., Wann L. Samuel, Alpert Joseph S., Calkins Hugh, Cigarroa Joaquin E., Cleveland Joseph C., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267.
55. Heidt ST, Kratz A, Najarian K, Hassett AL, Oral H, Gonzalez R, et al. Symptoms In Atrial Fibrillation: A Contemporary Review And Future Directions. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(1).
56. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramírez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(3):364-70.
57. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):15-25.
58. Walfridsson U, Arestedt K, Stromberg A. Development and validation of a new Arrhythmia-Specific questionnaire in Tachycardia and Arrhythmia (ASTA) with focus on symptom burden. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:44.
59. Medin J, Arbuckle R, Abetz L, Halling K, Kulich K, Edvardsson N, et al. Development and validation of the AFSymp™: an atrial fibrillation-specific measure of patient-reported symptoms. *The Patient*. 2014;7(3):319-27.
60. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(3):218-24.
61. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72.

62. Nesheiwat Z, Jagtap M. Atrial Fibrillation (A Fib). En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
63. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
64. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
65. Zhu W-G, Xiong Q-M, Hong K. Meta-Analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Independent of Anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(1):6-15.
66. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2016;18(1):37-50.
67. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
68. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.
69. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64.
70. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. 2016;129(6):600-7.
71. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. 2003;34(1):71-6.
72. Kotecha D, Breithardt G, Camm AJ, Lip GYH, Schotten U, Ahlsson A, et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace*. 2018;20(3):395-407.
73. Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Dello Russo A, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2005;26(19):2000-6.
74. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PloS One*. 2017;12(10):e0186856.
75. Amin A, Houmsse A, Ishola A, Tyler J, Houmsse M. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna J Med*. 2016;6(1):8-16.
76. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1831-8.
77. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
78. Chatterjee A, Saranath D, Bhattar P, Mistry N. Global transcriptional profiling of longitudinal clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* exhibiting rapid accumulation of drug resistance. *PloS One*. 2013;8(1):e54717.
79. Abushouk AI, Ali AA, Mohamed AA, El-Sherif L, Abdelsamed M-A, Mohamed MK. Rhythm Versus Rate Control for Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Pharmacol J*. 2018;11(2):609-20.
80. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):258-62.

81. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(4):226-38.
82. Woods CE, Olgin J. Atrial fibrillation therapy now and in the future: drugs, biologicals, and ablation. *Circ Res.* 2014;114(9):1532-46.
83. Klein HH, Trappe H-J. Cardioversion in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(50):856-62.
84. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Höllinger K, Mori M, et al. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med.* 2010;28(2):159-65.
85. Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, Biancari F, Airaksinen KEJ. Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications. *JAMA.* 2014;312(6):647-9.
86. Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1499-508.
87. Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, Yao RJR, Bennett M, Fordyce CB, et al. Clinical effectiveness of a systematic «pill-in-the-pocket» approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2018;15(1):9-16.
88. Mujović N, Marinković M, Lenarczyk R, Tilz R, Potpara TS. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Overview for Clinicians. *Adv Ther.* 2017;34(8):1897-917.
89. Pappone C, Santinelli V. Tratamiento ablativo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(06):560-9.
90. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1466-78.
91. Erwin JP, Iung B. Current recommendations for anticoagulant therapy in patients with valvular heart disease and atrial fibrillation: the ACC/AHA and ESC/EACTS Guidelines in Harmony...but not Lockstep! *Heart Br Card Soc.* 2018;104(12):968-70.
92. Katritsis GD, Katritsis DG. Management of Complications in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2017;6(4):167-78.
93. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: Executive Summary. A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2016;44(12):2251-7.
94. Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, Hohnloser SH, Gretler DD, Sinha U, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J.* 2013;34(20):1498-505.
95. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ. Anticoagulation in Atrial Fibrillation – Current Concepts. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2015;4(2):100-7.
96. Rahmat NA, Lip GYH. Monitoring the Effects and Antidotes of the Non-vitamin K Oral Anticoagulants. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2015;4(2):90-5.
97. Food and Drugs Administration. SAVAYSA (edoxaban) tablets for oral use [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf
98. Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(3):225-32.
99. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):635-42.
100. Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2017;155:38-47.

101. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
102. Russo V, Attena E, Mazzone C, Esposito F, Parisi V, Bancone C, et al. Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Use in Patients with Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Heart Valves/Prior Surgical Valve Repair: A Multicenter Clinical Practice Experience. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(4):364-9.
103. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7616):383.
104. Taggar JS, Coleman T, Lewis S, Heneghan C, Jones M. Accuracy of methods for detecting an irregular pulse and suspected atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(12):1330-8.
105. Benezet-Mazuecos J, García-Talavera CS, Rubio JM. Smart devices for a smart detection of atrial fibrillation. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 33):S3824-7.
106. Fallet S, Lemay M, Renevey P, Leupi C, Pruvot E, Vesin J-M. Can one detect atrial fibrillation using a wrist-type photoplethysmographic device? *Med Biol Eng Comput*. 2019;57(2):477-87.
107. Freedman B. Screening for Atrial Fibrillation Using a Smartphone: Is There an App for That? *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2016;5(7):e004000.
108. Gropler MRF, Dalal AS, Van Hare GF, Silva JNA. Can smartphone wireless ECGs be used to accurately assess ECG intervals in pediatrics? A comparison of mobile health monitoring to standard 12-lead ECG. *PloS One*. 2018;13(9):e0204403.
109. Vaes B, Stalpaert S, Tavernier K, Thaelts B, Lapeire D, Mullens W, et al. The diagnostic accuracy of the MyDiagnostick to detect atrial fibrillation in primary care. *BMC Fam Pract*. 2014;15:113.
110. Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, Thompson M, Mant D, Hobbs FR, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *BMJ Open*. 2014;4(5).
111. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-6.
112. Gleason KT, Dennison Himmelfarb CR. Big Data: Contributions, Limitations, and Implications for Cardiovascular Nurses. *J Cardiovasc Nurs*. 2017;32(1):4-6.
113. Hyman MC, Deo R. Proteomics of Atrial Fibrillation: Evolving From a Coarse Understanding to a Fine Phenotype. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):474-5.
114. Ko D, Riles EM, Marcos EG, Magnani JW, Lubitz SA, Lin H, et al. Metabolomic Profiling in Relation to New-Onset Atrial Fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(10):1493-6.
115. Alonso A, Yu B, Sun YV, Chen LY, Loehr LR, O'Neal WT, et al. Serum Metabolomics and Incidence of Atrial Fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2019;123(12):1955-61.
116. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-8, 148.e1.
117. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Göbelt M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace*. 2015;17(4):530-8.
118. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:236.
119. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150-7.

120. Montalescot G, Brotons C, Cosyns B, Crijns HJ, D'Angelo A, Drouet L, et al. Assessment of an Education and Guidance program for Eliquis Adherence in Non-valvular atrial fibrillation. 2015; ESC Congress London. Disponible en: <http://intranet.cardiol.br/coberturaonline/slides/montalescot-agean.pdf>
121. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *BMJ Evid-Based Med*. 2014;19(6):222-3.
122. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-75.
123. Food and Drug Administration. WATCHMANTM Left Atrial Appendage Closure Device. 2015. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130013c.pdf
124. Marijon E, Le Heuzey J-Y, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201.
125. Senoo K, Lip GYH, Lane DA, Büller HR, Kotecha D. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulated Patients According to the Type of Atrial Fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke*. 2015;46(9):2523-8.
126. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*. 2011;13(5):610-25.
127. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13(3):308-28.
128. Heo Y-A. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(10):1049-55.