

UNIVERSIDAD DE GRANADA



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

**Evaluación de la función renal tras estrategia de control
del ritmo en fibrilación auricular.**

María Rosa Macías Ruiz

Director: Juan Jiménez Jáimez

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Rosa Macías Ruiz
ISBN: 978-84-1306-618-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63827>

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a mi pareja, Pablo, su paciencia por todas las horas en las que hemos dejado de hacer cosas juntos por el tiempo que supone llevar a cabo una tesis, por su apoyo incondicional para llevar este trabajo adelante, y por su ayuda profesional cuando me han surgido dudas en el proceso.

A mis padres, Rosa y Francisco Manuel, por haberme hecho una persona responsable e inculcarme que en la vida las cosas se consiguen con constancia y esfuerzo.

A mi director de tesis, Juan Jiménez, por haberme guiado en este largo camino y por su entusiasmo contagioso por la investigación clínica, sin cuyo empuje, mucha de la investigación pasada y presente nunca se habría llevado a cabo en nuestro servicio.

A mi jefe, Luis Tercedor, por ser el artífice de la idea que dio lugar a esta tesis.

Al resto de mis compañeros electrofisiólogos, Miguel Álvarez, Manuel Molina y Pablo Sánchez, así como a todos los becarios y residentes que han ido pasando por la Unidad, porque sin ellos no habría sido posible llevar a cabo este trabajo.

A todo el personal de enfermería de la Unidad de Arritmias, imprescindible para la obtención de las muestras biológicas, y especialmente a Mercedes Fernández, sin cuya organización y entrega no habría sido posible realizar el seguimiento de los pacientes.

A Laura Jáimez por haberse encargado de forma altruista de centrifugar y congelar todas las muestras biológicas.

A María Molina, porque desde que llegó a nuestra Unidad, con su inestimable ayuda todo ha sido más fácil.

A Manuel Expósito, por su valiosa ayuda en el análisis estadístico.

Y, por último, a mi abuela Rosa, a la que perdí hace casi un año y a la que dedico esta tesis, una de las personas más importantes de mi vida y a la que le hacía especial ilusión que su nieta se convirtiera en “doctora”.

ABREVIATURAS

ACOD: Anticoagulantes directos

AI: Aurícula izquierda

AIT: Accidente isquémico transitorio

ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II

AVK: Anti vitamina K

BB: Betabloqueantes

BNP: Péptido natriurético atrial de tipo B

CA: Calcioantagonistas

CAC: Cociente alúmina/creatinina

CHA₂DS₂VASc: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age ≥ 75 Years, Diabetes Mellitus, Prior Stroke or Transient Ischemic Attack or Thromboembolism, Vascular Disease, Age 65 to 74 Years, Sex Category)

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CVE: Cardioversión eléctrica

CVF: Cardioversión farmacológica

DM: Diabetes mellitus

EHRA: European Heart Rhythm Association

ERC: Enfermedad renal crónica

FA: Fibrilación auricular

FAA: Fármacos antiarrítmicos

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

HTA: Hipertensión arterial

IC: Insuficiencia cardíaca

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: Índice masa corporal

NYHA: New York Heart Association

QoF: Quality of life

RF: Radiofrecuencia

SNINF: Sistemas de navegación intracardíaca no fluoroscópicos

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TEA: Tasa de excreción de albúmina

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado

VVPP: Venas pulmonares

RESUMEN

Introducción: Varios estudios han encontrado asociación entre la presencia de fibrilación auricular (FA) y una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) reducida.

Objetivos: El objetivo principal del estudio es evaluar el efecto de una estrategia de control del ritmo de FA, ablación de venas pulmonares (VVPP) o cardioversión eléctrica (CVE), sobre la función renal. Otros objetivos secundarios son la cuantificación de distintos biomarcadores para analizar su evolución tras la estrategia de control de ritmo, así como valorar la calidad de vida de los pacientes antes y después del control del ritmo.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo de pacientes con FA que fueron remitidos a nuestro centro para ablación de VVPP o CVE con seguimiento de un año. La TFGe se estimó mediante la fórmula CKD-EPI de forma basal, 3 y 12 meses. Se realizó un test de calidad de vida en el momento basal, 3 y 12 meses. Se midieron biomarcadores antes de la ablación o CVE y a los 12 meses.

Resultados: En el grupo de ablación de VVPP, se estudió a 124 pacientes (edad, 55 ± 10 años; el 69,4% varones); 75 presentaban FA paroxística (60,5%). La media de la TFGe basal fue de 90,8 [77,8-100,0] ml/min/1,73 m². La TFGe se incrementó al final del seguimiento, con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que habían sufrido recurrencia a los 12 meses y los que no ($-1,1$ [-6,0 a 8,8] frente a $7,1$ [-0,6 a 14,2] ml/min/1,73 m²; $p = 0,017$). La mejora de la TFGe a los 12 meses fue inversamente proporcional a la TFGe basal. Dentro de los biomarcadores, se encontró

mejoría de las cifras de péptido natriurético cerebral (BNP) y corina, mientras que los niveles de galectina-3 se elevaron de forma significativa. La calidad de vida mejoró tras la ablación, con diferencias significativas a favor de los pacientes que no tuvieron recurrencias.

En el grupo de CVE, se incluyó a 92 pacientes con FA persistente, con una edad media de 64 ± 11 años (30-84 años), 52 eran varones (56,5 %). La TFGe basal fue de 86,5 [74,6-97,6] ml/min/1,73 m² y la creatinina basal fue de 0,80 [0,72-0,94] mg/dl. Al año de seguimiento y en el total de pacientes, la TFGe se redujo de 86,5 [74,6-97,6] a 84,5 [71,7-95,1] ml/min/1,73 m² ($p=0,002$) y la creatinina aumentó de 0,80 [0,72-0,94] mg/dl a 0,83 [0,74-0,97] mg/dl ($p=0,005$). La TFGe se redujo de media al final del seguimiento, sin diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron recurrencia a los 12 meses y los que no (-2,9 [-9,7 a 2,8] frente a -2,0 [-6,7 a 2,7] ml/min/1,73 m²; $p = 0,387$). Las cifras de BNP y corina mejoraron a los 12 meses, mientras que las de galectina-3 se elevaron, sin relación con la TFGe. No hubo diferencias en la puntuación del test de calidad de vida.

Conclusiones: La ablación de VVPP produce una mejoría en la función renal medida mediante TFGe al año de seguimiento, siendo más marcada en los pacientes sin recurrencias. Sin embargo, la estrategia de CVE no ha conseguido demostrar mejoría de la TFGe en el seguimiento. Los niveles de BNP y corina mejoran al año de seguimiento en ambos grupos, mientras que la galectina-3 no mejora en ninguno de los dos grupos. La calidad de vida mejora tras ablación de VVPP, con diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes que no presentaron recurrencias. En los pacientes del grupo de CVE no hubo diferencias en la calidad de vida.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

- a. Fibrilación auricular
 - i. Definición y epidemiología.....15
 - ii. Fisiopatología18
 - iii. Diagnóstico 20
 - iv. Clasificación 22
 - v. Detección y manejo de los factores de riesgo y comorbilidades asociadas 25
 - vi. Tratamiento 28
- b. Insuficiencia renal crónica
 - i. Definición y epidemiología51
 - ii. Clasificación53
 - iii. Estimación del filtrado glomerular54
- c. Insuficiencia renal y fibrilación auricular55
- d. Marcadores relacionados con la función renal y la fibrilación auricular
 - i. Péptidos natriuréticos57
 - ii. Corina58
 - iii. Galectina-358
- e. Calidad de vida en pacientes con fibrilación auricular59

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS61

3. METODOLOGÍA

- a. Diseño y población de estudio62

b. Evaluación de la función renal	63
c. Ablación con catéter	63
d. Cardioversión eléctrica	65
e. Seguimiento	66
f. Test de calidad de vida	67
g. Análisis estadístico	67

4. RESULTADOS

a. Grupo ablación	
i. Características basales	69
ii. Resultados ablación	73
iii. Cambios en el filtrado glomerular	75
iv. Evolución biomarcadores	79
v. Variables asociadas con la mejora de la función renal	83
vi. Variables asociadas con las recurrencias.....	83
vii. Resultados test de calidad de vida	85
b. Grupo cardioversión eléctrica	
i. Características basales	86
ii. Resultados cardioversión eléctrica	90
iii. Cambios en el filtrado glomerular	92
iv. Evolución biomarcadores	96
v. Variables asociadas con la mejora de la función renal ...	100
vi. Variables asociadas con las recurrencias	100
vii. Resultados test de calidad de vida	102

5. DISCUSIÓN	104
---------------------------	------------

6. CONCLUSIONES	112
7. BIBLIOGRAFÍA	113
8. ANEXOS	152

1. INTRODUCCIÓN

a. Fibrilación auricular

i. Definición y epidemiología

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia caracterizada por la aparición de actividad auricular desorganizada que deriva en una contracción ineficaz de la aurícula (figura 1). En el electrocardiograma (ECG) se observa una pérdida de las ondas P sinusales que son sustituidas por “ondas f” que representan la actividad auricular caótica, la presencia de QRS estrecho (salvo que el paciente presente un bloqueo de rama) y la presencia de intervalos R-R irregulares (figura 2).

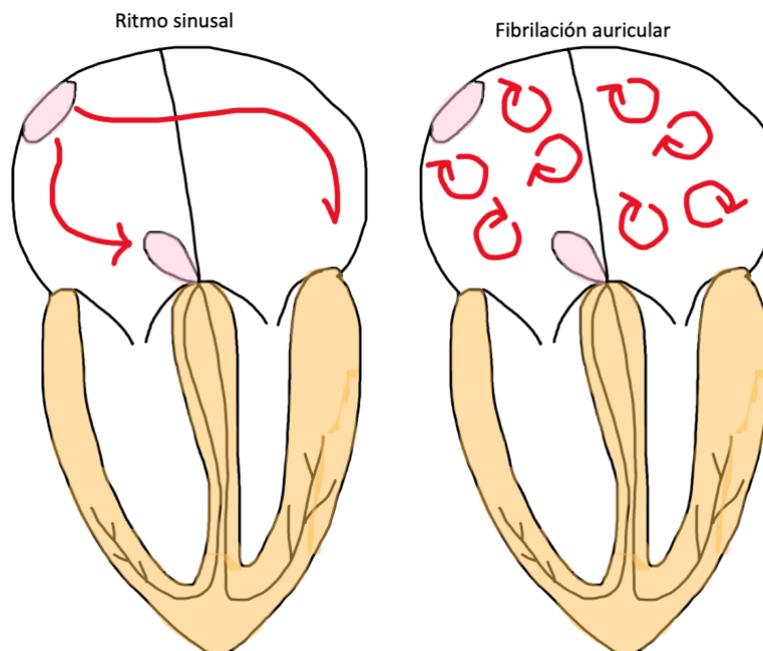


Figura 1. Representación esquemática del impulso eléctrico a nivel auricular durante ritmo sinusal y durante fibrilación auricular.

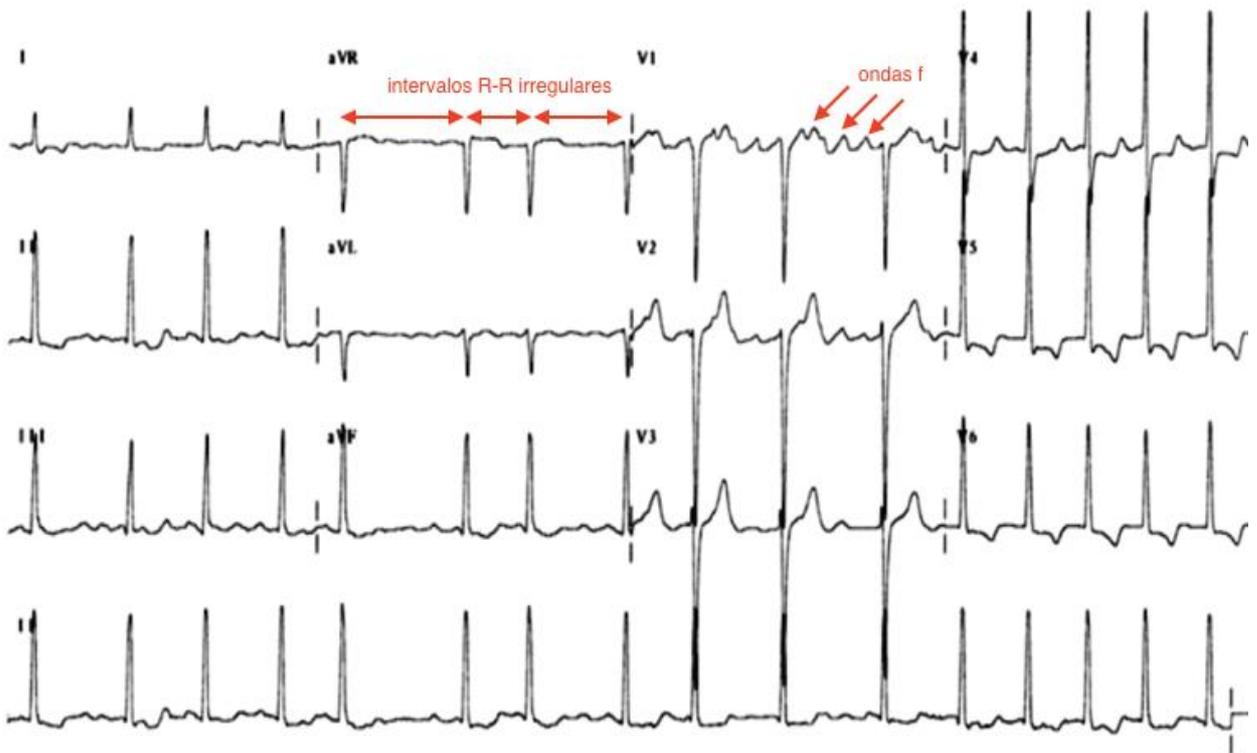


Figura 2. ECG de un paciente con FA que muestra la presencia de ondas f e intervalos R-R irregulares, característicos de esta arritmia.

Se trata de la arritmia sostenida más frecuente, afecta al 1-2% de la población general y su incidencia se incrementa de forma exponencial con la edad, de manera que en pacientes > 80 años la prevalencia puede llegar hasta el 10%^{1,2} (figura 3). Los países desarrollados presentan una mayor prevalencia con respecto a los países en vías de desarrollo, debido a la mayor frecuencia de los principales factores predisponentes de la FA como son la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM)^{3,4}.

Se estima que en el año 2030 habrá 14-17 millones de pacientes con FA en la Unión Europea, con 120.000-215.000 nuevos casos al año^{5,6}. La prevalencia en la población española es del 4,4 % de la población \geq 40 años y se estima que en España hay 1.025.846 pacientes con FA según el estudio OFRECE⁷.

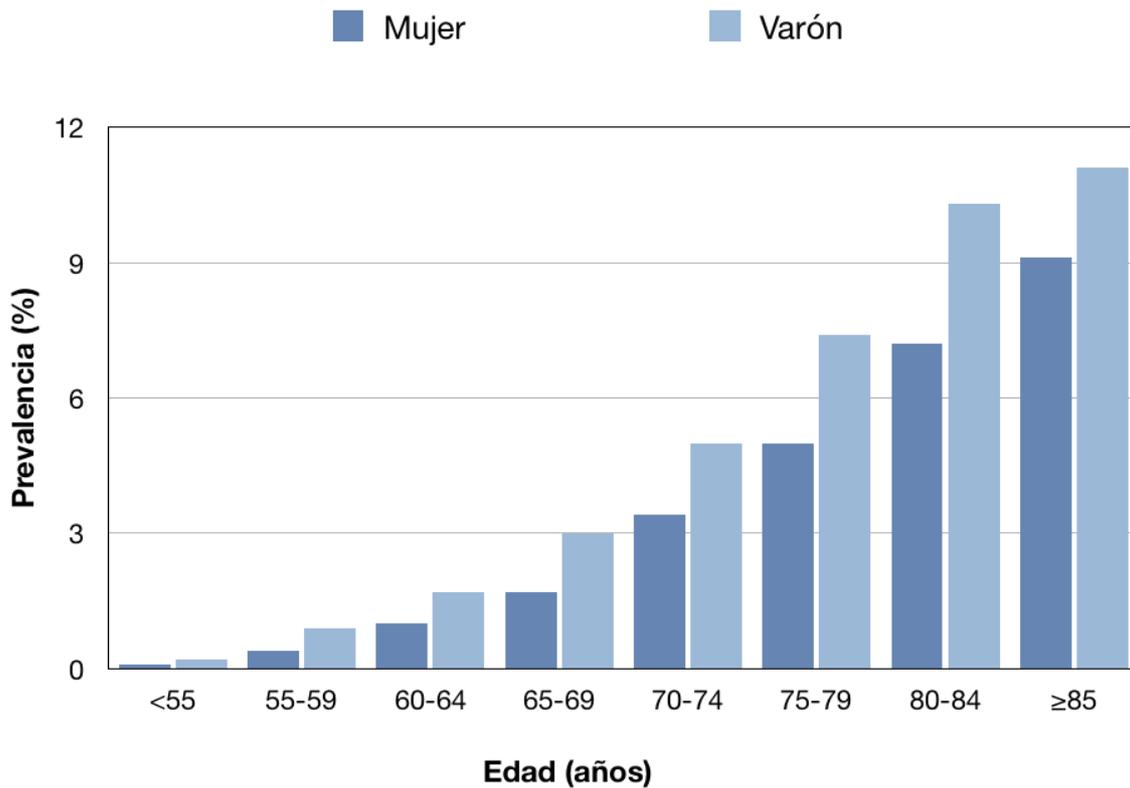


Figura 3. Gráfico que muestra la prevalencia de FA en función del sexo y edad (adaptado del estudio ATRIA)².

La presencia de FA se asocia a una importante morbimortalidad. Multiplica por dos la mortalidad cardiovascular debida a muerte súbita, insuficiencia cardíaca (IC) e ictus^{8,9}. La morbilidad viene dada fundamentalmente por un incremento en la aparición de ictus e IC^{10,11}. Hasta un tercio de los ictus isquémicos ocurren en pacientes con FA (muchas veces silente) y además estos tienen un peor pronóstico que los ictus isquémicos de otro origen, ya que los debidos a FA a menudo afectan a arterias cerebrales más proximales y, por tanto, producen un mayor déficit focal y secuelas neurológicas¹²⁻¹⁴. Entre el 10 y el 40% de los pacientes con FA tienen al menos un ingreso hospitalario. Así, la sola presencia de FA en un paciente que ingresa por un infarto de miocardio confiere un peor pronóstico^{15,16}. Además, la FA produce un deterioro de la calidad de vida independiente de otras patologías y se asocia con ciertos

tipos de demencia y deterioro cognitivo¹⁷⁻¹⁹. Por tanto, podemos decir que la FA se asocia a un elevado gasto sanitario, alrededor del 1% del gasto total, en relación con sus complicaciones como el ictus, y por a los costes derivados del tratamiento e ingresos^{20,21}.

ii. Fisiopatología

La propia FA así como las comorbilidades asociadas (HTA, obesidad, cardiopatía estructural...) producen un remodelado auricular progresivo, consistente en una activación de los fibroblastos que producen depósitos de tejido conectivo, infiltrado inflamatorio, necrosis de miocitos y sustitución fibroadiposa^{22,23}. El remodelado estructural acaba produciendo un remodelado eléctrico debido a la heterogeneidad en la propagación del impulso eléctrico, y un acortamiento del periodo refractario auricular que favorecen la reentrada y perpetuación de la arritmia^{24,25}. Hasissaguerre y cols. describieron que la activación focal surgida dentro de las venas pulmonares (VVPP) podría actuar como gatillo iniciando la FA y, a su vez demostraron que la ablación con catéter consigue suprimir la actividad ectópica y, por tanto, las recurrencias de FA²⁶. Desde entonces, la ablación con catéter de VVPP se ha convertido en el pilar central del tratamiento invasivo de la FA, tanto paroxística como persistente^{27,28}. Debido a la alta tasa de recurrencias tras ablación de VVPP, años después comenzaron a estudiarse y describirse la presencia de focos extrapulmonares y su posible papel en la inducción de FA. Se han descrito focos en vena cava superior, pared posterior de aurícula izquierda, crista terminalis, ostium de seno coronario, ligamento de Marshall y septo interauricular entre otros, pero debido a la heterogeneidad en el origen de dichos focos, hasta la fecha no se ha conseguido estandarizar una técnica para el abordaje de los mismos y, por

tanto, su uso no está extendido²⁹⁻³⁴. La figura 4 resume los mecanismos fisiopatológicos implicados en la FA.

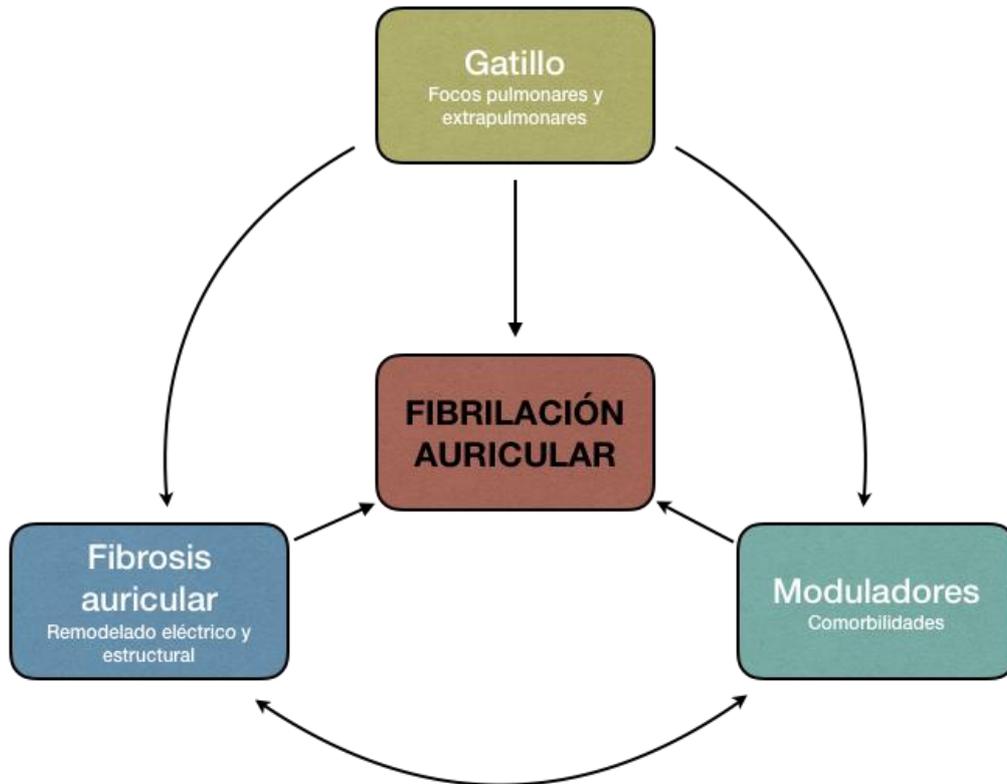


Figura 4. Representación esquemática de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la FA.

Existen diversas teorías que intentan explicar cómo se produce el mantenimiento de la FA (figura 5). Durante muchos años la hipótesis más extendida fue la de los múltiples circuitos. Según esta hipótesis, la FA sería consecuencia de la reentrada funcional de múltiples frentes de onda, que se desplazarían a lo largo del tejido auricular excitable³⁵. Con la demostración de la presencia de focos intrapulmonares por Haissaguerre y cols.²⁶, se postuló que además de actuar como desencadenantes, estos focos podrían ser también responsables del mantenimiento de los episodios de FA. Así, el foco de alta frecuencia originado en las VVPP produciría frentes de activación que se

fraccionan y desorganizan en el tejido circundante, dando lugar a una microrreentrada funcional²⁷. La última hipótesis fue formulada por Jalife y cols., demostrando en un modelo experimental de oveja que la FA está mantenida por un «rotor» o vórtice, anclado en la desembocadura de las VVPP y la pared posterior de la aurícula izquierda (AI)³⁶. Estos rotores se producen como consecuencia de una microrreentrada funcional, que activa localmente el tejido a alta frecuencia dando lugar a conducción fibrilatoria al resto de las aurículas³⁷.

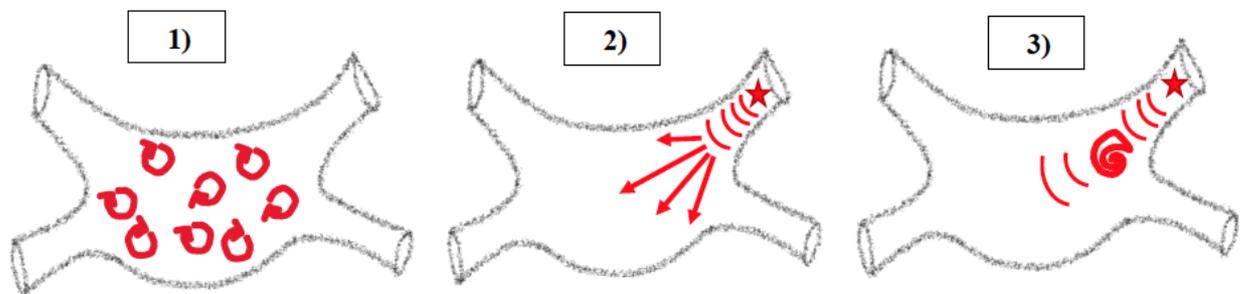


Figura 5. Representación de los distintos mecanismos de mantenimiento de la fibrilación auricular en la aurícula izquierda: 1) múltiples circuitos de reentrada, 2) focal, 3) rotores.

iii. Diagnóstico

El diagnóstico de FA requiere de la documentación electrocardiográfica de los hallazgos típicos de esta arritmia (ausencia de ondas P e intervalos R-R irregulares). Por consenso se define un episodio de FA como aquel que dura ≥ 30 segundos.

Los episodios de FA pueden ser tanto sintomáticos como asintomáticos, lo cual complica su diagnóstico, ya que en pacientes asintomáticos muchas veces la FA se

diagnostica a raíz de la aparición de complicaciones como ictus o IC. En general, los pacientes con FA persistente sintomática son fáciles de diagnosticar ya que suele ser suficiente con la realización de un ECG. Sin embargo, los pacientes con FA paroxística a menudo pueden tardar meses o incluso años en llegar a un diagnóstico, puesto que cuando reciben atención médica en muchas ocasiones ya han pasado espontáneamente a ritmo sinusal, siendo en muchas ocasiones preciso la realización de Holter-ECG o el uso de registradores de eventos.

Se recomienda realizar screening de FA en pacientes > 65 años asintomáticos que acudan a consulta de Atención Primaria por otros motivos, mediante la toma de pulso y la realización de ECG si el pulso es irregular³⁸. En pacientes que han sufrido un accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus isquémico se recomienda realizar un ECG seguido de monitorización electrocardiográfica durante al menos 72 horas (telemetría o Holter-ECG)^{12,39}. En pacientes portadores de dispositivos cardíacos (marcapasos o desfibriladores) se deben interrogar los mismos en busca de episodios de frecuencia auricular alta (AHRE por sus siglas en inglés, atrial high rate episodes, episodios de > 5-6 minutos de duración y con frecuencia auricular > 180 lpm). No está claro que los episodios de AHRE tengan las mismas implicaciones clínicas que una FA diagnosticada en ECG, cuál debería ser la duración mínima de los episodios para considerar la anticoagulación ni la relación temporal entre los episodios de AHRE y el evento isquémico⁴⁰⁻⁴². Por todo ello existen varios ensayos clínicos en marcha que intentan dar respuesta a estos interrogantes. En el caso de detectar episodios de AHRE se aconseja la monitorización electrocardiográfica o al menos revisar los electrogramas intracavitarios grabados en los dispositivos para intentar determinar si efectivamente corresponden a episodios de FA.

En todos los pacientes con FA se recomienda la realización de una analítica básica que incluya función renal e iones, función hepática y tiroidea. También se recomienda la realización de un ecocardiograma transtorácico para descartar la presencia de cardiopatía estructural, determinar el tamaño de aurícula izquierda y la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI).

iv. Clasificación

a. Clasificación según la duración de los episodios de FA y su forma de presentación (figura 6):

- Primer episodio de FA: cuando no existe un diagnóstico previo, independientemente de la duración del episodio.
- FA paroxística: episodios normalmente de < 48 horas de duración (hasta ≤ 7 días), incluidos aquellos que han precisado cardioversión eléctrica o farmacológica para su terminación.
- FA persistente: episodios de > 7 días de duración.
- FA persistente de larga data: duración ≥ 1 año.
- FA permanente: aquella en la que no se van a realizar medidas encaminadas a conseguir el control del ritmo.

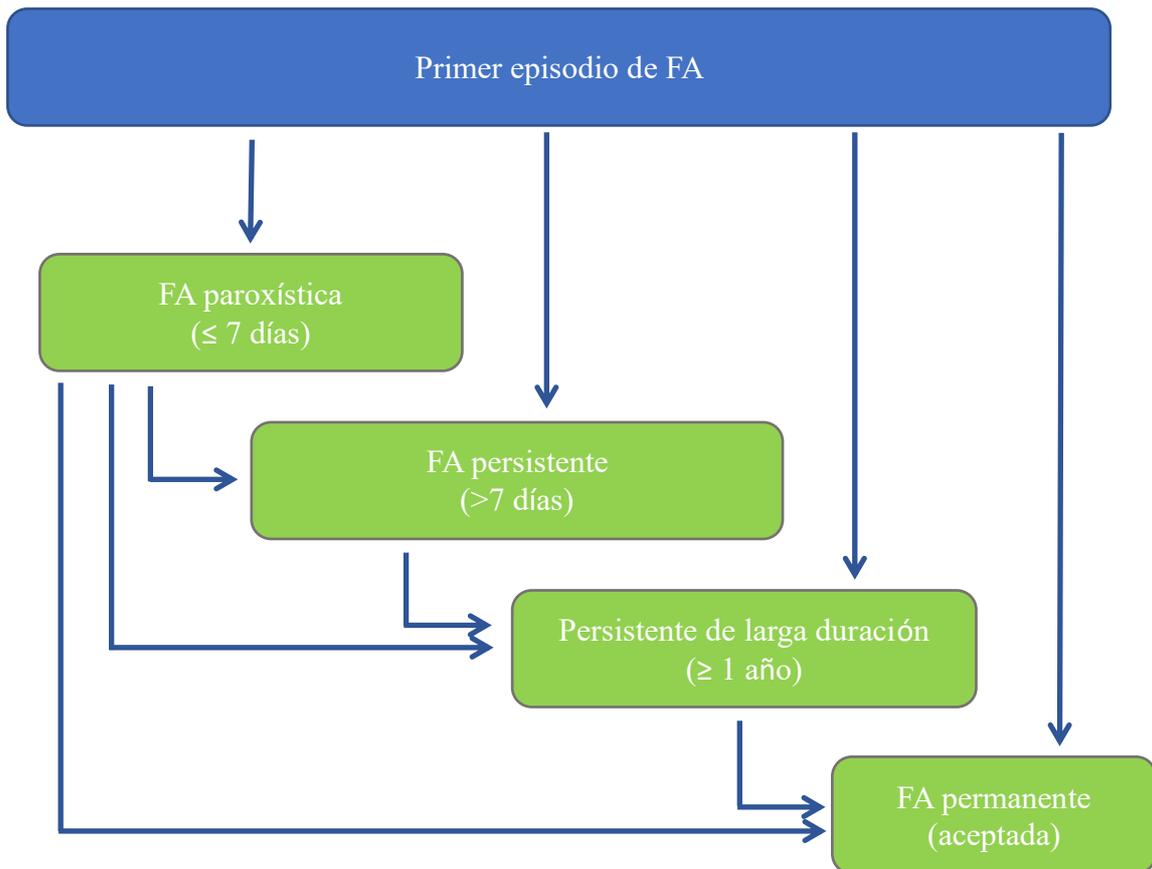


Figura 6. Tipos de FA en función de la duración del episodio.

b. Clasificación de la FA en función de los síntomas que produce.

La FA a menudo se asocia a astenia, disnea de esfuerzo, palpitaciones, etc, que producen un deterioro en la calidad de vida de los pacientes. En función de la severidad de los síntomas, la European Heart Rhythm Association (EHRA) ha propuesto una escala sintomática que ayude a guiar el tratamiento, actualmente se recomienda usar la escala de la EHRA modificada en el año 2014 (tabla 1)⁴³.

Escala EHRA	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	Paciente asintomático
2a	Ligeros	Actividad diaria no afectada, los síntomas no suponen un problema
2b	Moderados	Actividad diaria no afectada, los síntomas suponen un problema
3	Severos	Actividad diaria afectada
4	Invalidantes	Se interrumpe la actividad diaria

Tabla 1. Escala de la EHRA modificada para valorar la severidad de los síntomas

(adaptada de Wynn y cols.)⁴³.

c. Clasificación según el tipo clínico de FA:

- FA solitaria o aislada: Aquella que se produce en ausencia de cardiopatía estructural o funcional, o de cualquier factor etiológico conocido (incluida la HTA). Generalmente este término se aplica a sujetos < 60 años, ya que en sujetos mayores existe un componente de disfunción diastólica asociado al envejecimiento.
- FA asociada a cardiopatía estructural: Pacientes con disfunción sistólica o diastólica de cualquier causa (cardiopatía hipertensiva, valvulopatía, cardiopatía isquémica...)
- FA valvular: Pacientes que presentan estenosis mitral reumática moderada o severa o que tengan prótesis valvulares mecánicas.
- FA no valvular: FA no asociada a valvulopatía o cualquier valvulopatía diferente de la estenosis mitral reumática, incluyendo estenosis aórtica o insuficiencia mitral severas.

- FA postoperatoria: FA de nuevo comienzo tras cirugía mayor (habitualmente cirugía cardíaca) en pacientes en ritmo sinusal antes de la cirugía y sin historia previa de FA.
- FA focal: Pacientes con extrasistolia supraventricular muy frecuente que degenera en episodios cortos de FA paroxística, habitualmente muy sintomáticos. La mayoría de las veces ocurre en pacientes jóvenes y el origen del foco suele estar en las VVPP.

v. Detección y manejo de los factores de riesgo y comorbilidades asociadas

La FA raramente se trata de una enfermedad aislada, pues generalmente se asocia a factores de riesgo u otras comorbilidades que incrementan el riesgo de desarrollar FA, de recurrencias y de complicaciones. Los factores de riesgo más habituales son:

- Hipertensión arterial: Es el factor de riesgo más frecuente (50-90%), tanto es así, que si el paciente no está previamente diagnosticado de HTA se recomienda descartar de forma activa la presencia de cifras de TA elevadas. Constituye tanto un factor de riesgo tromboembólico como hemorrágico (forma parte de las escalas CHA₂DS₂VASc y HAS-BLED). El control de la HTA debe ser un pilar básico en el tratamiento de la FA puesto que un buen control de la TA disminuirá el riesgo embólico y hemorrágico, así como las recurrencias de FA⁴⁴. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARA-II) pueden prevenir el remodelado auricular y prevenir las recurrencias de FA^{45,46}.

- Diabetes Mellitus: FA y DM a menudo coexisten pues presentan factores de riesgo comunes; además la DM es un factor de riesgo tromboembólico. El control estricto de las cifras de glucemia no ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollar FA⁴⁷.
- Obesidad: La obesidad se ha asociado con la aparición de crecimiento auricular izquierdo y de disfunción diastólica, ambos factores predisponentes para el desarrollo de FA. El riesgo de desarrollar FA se incrementa de forma progresiva con el aumento del índice de masa corporal (IMC)⁴⁸. La obesidad se relaciona con una mayor dosis de radiación durante el procedimiento de ablación de FA, una mayor tasa de complicaciones y una mayor tasa de recurrencias tras la ablación⁴⁹. Se recomienda la pérdida de peso para reducir las recurrencias de FA y mejorar los síntomas.
- Enfermedad valvular: Presente hasta en el 30% de los pacientes con FA⁵⁰. Descartar su presencia es uno de los motivos por los que se recomienda realizar un ecocardiograma en todos los pacientes diagnosticados de FA. La presencia de FA empeora el pronóstico de la valvulopatía de base⁵¹ y, su aparición de novo en pacientes con valvulopatía severa indica progresión de la enfermedad por lo que debe contemplarse el recambio o la reparación valvular⁵².
- Insuficiencia cardíaca: La FA y la IC a menudo coexisten ya que tienen unos factores de riesgo y fisiopatología comunes. La presencia de FA empeora el pronóstico de la IC^{53,54}.
- Enfermedades pulmonares: La FA se asocia a apnea obstructiva del sueño por lo que se recomienda realizar screening en aquellos pacientes con clínica sugerente; además el tratamiento mediante presión positiva continua en las

vías respiratorias (CPAP) se asocia a reducción de las recurrencias en estos pacientes⁵⁵. En caso de hiperreactividad bronquial se debe tener precaución con el uso de betabloqueantes, sobre todo si no son cardioselectivos. Fármacos usados para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como teofilina o agonistas beta-adrenérgicos pueden precipitar FA o hacer difícil su control.

- Hipertiroidismo: Se recomienda realizar analítica con hormonas tiroideas en todos los pacientes diagnosticados de FA porque la presencia de hipertiroidismo es un factor precipitante de la FA que además dificulta su control⁵⁶.
- Insuficiencia renal crónica: Muy prevalente en pacientes con FA, confiere un incremento del riesgo trombótico y de las complicaciones hemorrágicas⁵⁷. La insuficiencia renal es un factor de riesgo hemorrágico presente en la escala HAS-BLED. En todos los pacientes con FA se recomienda medir la creatinina de forma basal y periódicamente para ayudar en la decisión del fármaco anticoagulante a usar y ajustar su dosis.
- Consumo de alcohol y tabaco: Tanto el consumo de alcohol como de tabaco se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de FA^{58,59}. Se debe aconsejar el abandono del tabaco y del hábito enólico en pacientes con FA⁶⁰.
- Ejercicio vigoroso: Se ha descrito una curva en U en la relación entre ejercicio físico y FA; el ejercicio ligero o moderado previene la aparición de FA mientras que varios estudios han encontrado relación entre el ejercicio vigoroso y una mayor frecuencia de FA; esta relación se ha descrito especialmente en ejercicios de resistencia y en varones^{61,62}. La mayor predisposición a presentar FA parece estar en relación con el incremento del

tono vagal, la mayor precarga durante el ejercicio y la dilatación e hipertrofia producidas por el ejercicio^{63,64}.

- Predisposición genética: La presencia de FA, sobre todo en pacientes jóvenes, tiene un componente hereditario⁶⁵. Algunos pacientes jóvenes pueden presentar canalopatías o miocardiopatías causadas por una mutación genética concreta pero lo más habitual es que existan polimorfismos genéticos que predisponen al desarrollo de FA. La realización de estudio genético rutinario a día de hoy en pacientes con FA no está recomendada⁶⁶.

vi. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir las complicaciones, aunque con estrategias terapéuticas que difieren según sea la fase aguda o crónica de la enfermedad.

1. Manejo agudo (resumido en figura 7)

a. Profilaxis tromboembólica

Tanto si se opta por estrategia de control del ritmo como si tan solo se realiza control de FC debe realizarse profilaxis tromboembólica en función de la presencia de factores de riesgo embólico (escala CHA₂DS₂VASc) (tabla 2). En el caso de cardioversión, si no existen factores de riesgo asociados será suficiente con anticoagular durante las 4 semanas posteriores; si existen factores de riesgo el paciente precisará anticoagulación a largo plazo.

b. Control de frecuencia cardíaca

La mayoría de los pacientes que acuden a urgencias por FA requieren fármacos para controlar la FC, independientemente de si se plantea realizar una estrategia de

control del ritmo o no. Si la FA tiene una duración > 48 horas o bien es desconocida, optaremos exclusivamente por una estrategia de control de la frecuencia cardíaca (FC). Habrá que descartar causas secundarias de FC elevada como son las infecciones, anemia o tromboembolismo pulmonar y, en caso de existir, habrá que tratar en primer lugar la causa subyacente. Para aquellos pacientes que precisen fármacos frenadores, la selección del fármaco se hará en función de las características del paciente como, por ejemplo, la presencia de cardiopatía, comorbilidades o clínica de IC descompensada. En caso de signos de IC o FEVI <40% optaremos por betabloqueantes (BB) en pequeñas dosis +/- digoxina iv. En el caso de que no exista disfunción ventricular o signos de IC podrán utilizarse tanto BB como calcioantagonistas (CA) no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem), solos o en combinación con digoxina. La amiodarona iv puede usarse para control de FC en casos de inestabilidad hemodinámica o disfunción ventricular severa^{67,68}. Los BB y ACA pueden usarse en combinación, pero con precaución por su potencial riesgo de bloqueo aurículo-ventricular⁶⁹. Antes de elegir un fármaco habrá que tener en cuenta si el paciente ya estaba tomando de forma ambulatoria algún tipo de medicación frenadora para evitar en la medida de lo posible, la mezcla de fármacos.

c. Control del ritmo

El primer factor a tener en cuenta es la estabilidad hemodinámica, ya que si el paciente está inestable (hipotensión, angina o IC), debe procederse a cardioversión eléctrica (CVE). Si el paciente está estable habrá que tener en cuenta el tiempo de evolución de la FA; si es \leq 48 horas⁷⁰, el paciente se encuentra bien anticoagulado en las 3 semanas previas o bien se realiza un ecocardiograma transesofágico (ETE)⁷¹ que descarte la presencia de trombos en aurícula, puede optarse por una estrategia de control

del ritmo en urgencias, pudiendo ser una CVE o cardioversión farmacológica (CVF). En los casos en los que el paciente no esté previamente anticoagulado se debe administrar una dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustada según peso antes de la cardioversión⁷². A la hora de elegir un tipo u otro de cardioversión hay que tener en cuenta que las ventajas de la CVE son la rapidez y una mayor eficacia y seguridad^{73,74}; por el contrario, la CVF no requiere ayunas ni sedación. La CVF es capaz de restaurar el ritmo sinusal en aproximadamente el 50% de los pacientes^{75,76}. Los principales fármacos usados para la CVF son:

- Fármacos antiarrítmicos del grupo Ic: flecainida o propafenona. Pueden usarse tanto por vía oral como por vía intravenosa. Son los más eficaces de forma aguda, pero están contraindicados en el caso de cardiopatía estructural⁷⁷⁻⁷⁹.
- Amiodarona: Administrada de forma intravenosa. De elección en caso de insuficiencia cardíaca avanzada^{80,81}.
- Vernakalant: Se administra de forma intravenosa. Puede administrarse en pacientes con IC en clase funcional I o II de la NYHA y en pacientes con cardiopatía isquémica. Debe evitarse en caso de hipotensión o estenosis aórtica severa⁸².

Para la realización de CVE el paciente debe estar en ayunas en las 8 horas previas. La CVE es un procedimiento doloroso y debe llevarse a cabo bajo una breve sedación profunda con propofol o midazolam iv; por este motivo el paciente debe permanecer bajo monitorización electrocardiográfica y de constantes vitales (saturación de oxígeno y tensión arterial). Se realiza administrando uno o varios choques eléctricos sincronizados, preferiblemente con un desfibrilador bifásico por ser más eficaces⁸³. Puede llevarse a cabo mediante palas o parches aunque la segunda opción parece ser

más eficaz⁸⁴, y en posición anterolateral o anteroposterior, siendo esta última más eficaz^{85,86}. La energía del choque se selecciona en función de las características del paciente (peso, duración de la FA, tamaño de AI...) y suele variar entre los 200 y los 360 julios. Recientemente se ha demostrado un mayor beneficio clínico aplicando 360 J desde el inicio⁸⁷. Si el primer choque no ha sido eficaz puede repetirse aumentando la energía administrada, cambiando la posición o usando los parches si no se había hecho antes. La CVE es un procedimiento eficaz y seguro, el efecto secundario más frecuente es la aparición de irritación o pequeña quemadura en la zona de la piel donde se ha administrado el choque. A pesar de que el paciente esté correctamente anticoagulado existe el riesgo, aunque residual, de tromboembolia. Otros posibles riesgos son los asociados a la anestesia (depresión respiratoria, reacciones adversas a los fármacos administrados), la aparición de IC o de bradicardia, que suele ser transitoria.

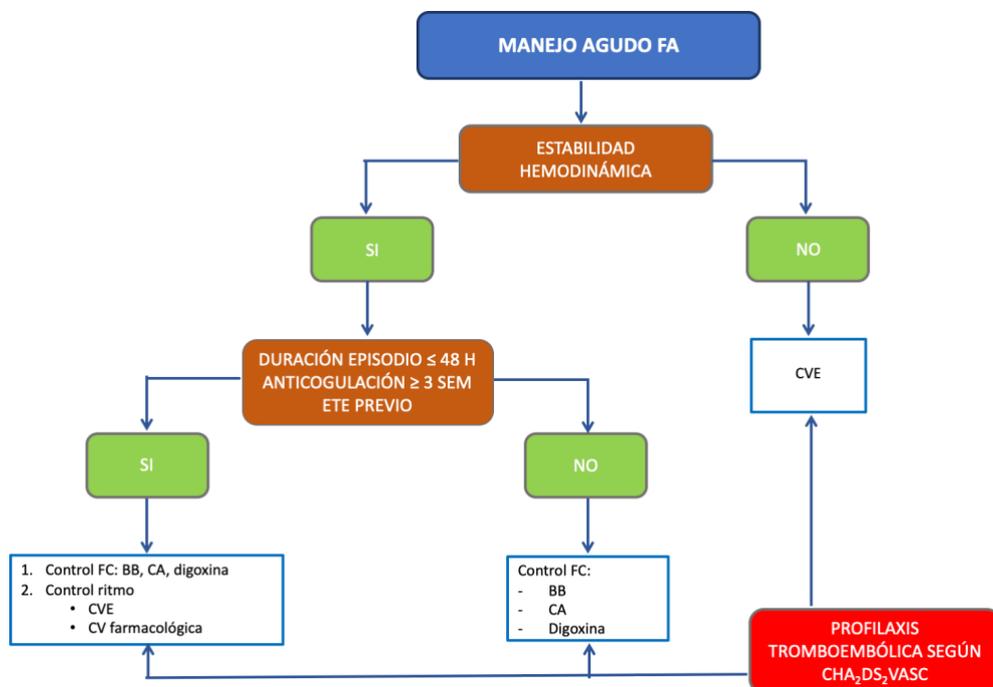


Figura 7. Esquema sobre el manejo agudo de FA en urgencias.

BB: betabloqueantes; CA: calcioantagonistas; CVE: cardioversión eléctrica; ETE: ecocardiograma transesofágico; FA: fibrilación auricular.

2. Manejo crónico:

a. Profilaxis tromboembólica

Va dirigida a evitar las complicaciones tromboembólicas derivadas de la pérdida de contracción eficaz auricular, ya que ello conlleva la formación de trombos dentro de las aurículas que pueden migrar hacia otros territorios vasculares, siendo el territorio más relevante el de la circulación cerebral. El riesgo tromboembólico no es homogéneo para todos los pacientes, sino que varía en función de la presencia o no de factores de riesgo. Se han desarrollado múltiples escalas de riesgo, la más popular de ellas fue la escala CHADS (por sus siglas en inglés, C: insuficiencia cardíaca, H: hipertensión, A: edad, D: diabetes, S: ictus), por ser fácil de recordar y calcular, pero tras la publicación de las guías europeas de FA de 2010 se recomienda usar la escala CHA₂DS₂-VASc (tabla 2), ya que proporciona una mejor estratificación de los pacientes con bajo riesgo.

Factor de riesgo	Puntos
Insuficiencia cardíaca	1
Hipertensión	1
Edad \geq 75 años	2
Diabetes Mellitus	1
Ictus, AIT o tromboembolismo previo	2
Enfermedad vascular previa (infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica)	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Tabla 2. Escala CHA₂DS₂VASc para la determinación del riesgo cardioembólico⁸⁸.

AIT: accidente isquémico transitorio

Los pacientes con una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en varones o ≥ 3 en mujeres tienen clara indicación de anticoagulación oral, en score de 1 en varones o 2 en mujeres existe beneficio de la anticoagulación, pero debe individualizarse según la balanza riesgo/beneficio y los deseos del paciente. Los pacientes con score de 0, o 1 si este es debido a sexo femenino, no tienen indicación de anticoagulación. El uso de antiagregantes plaquetarios no está indicado actualmente para la profilaxis tromboembólica en FA.

Los fármacos disponibles para la anticoagulación oral son los anti vitamina K (AVK: warfarina y acenocumarol) y los anticoagulantes directos (ACOD: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Los pacientes con FA considerada como valvular (presencia de prótesis valvular mecánica o estenosis mitral reumática moderada o severa) tan solo tienen indicación de anticoagulación con AVK. En aquellos pacientes con FA no valvular puede optarse por cualquiera de los dos tipos de fármacos, si bien los anticoagulantes directos son considerados como de primera elección por las guías de práctica clínica⁸⁹ por su mejor perfil de eficacia y seguridad. En pacientes muy seleccionados con contraindicación para la anticoagulación oral por la presencia de comorbilidades puede valorarse el cierre de orejuela izquierda.

Cuando se vaya a iniciar anticoagulación en un paciente se debe valorar también el riesgo hemorrágico usando escalas específicas, la más extendida la escala HAS-BLED (tabla 3). Un riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3) no contraindica la anticoagulación, pero debe hacer extremar las precauciones e intentar tratar los factores modificables.

Característica	Puntos
Hipertensión	1
Anomalías en función renal o hepática (1 punto cada una)	1 o 2
Ictus	1
Sangrado	1
INR lábil	1
Edad > 65 años	1
Drogas o alcohol (1 punto cada una)	1 o 2

Tabla 3. Escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED.

b. Control de FC

En todos los pacientes debe realizarse control de FC independientemente de que se plantee además el control del ritmo, puesto que mejorando la FC mejoran los síntomas y se evita el desarrollo de taquimiocardiopatía. La FC objetivo no está clara, ya que los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han demostrado mejoría con objetivos de FC más estrictos frente a FC más laxas⁹⁰⁻⁹². Se acepta un objetivo general de FC < 110 lpm, aunque este se verá modificado en función de las características del paciente y los síntomas que presente, debiendo evitar la aparición de bradicardia. Las medidas disponibles para conseguir el control de FC son:

- Betabloqueantes: cardioselectivos (carvedilol, bisoprolol, metoprolol) en caso de disfunción ventricular (FEVI < 40%) o cualquiera de ellos sin no hay disfunción ventricular. Considerados como fármaco de primera elección por ser bien tolerados⁹³.
- Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos: verapamilo y diltiazem. Preferidos en caso de asma bronquial o EPOC. Contraindicados en el caso de disfunción ventricular por su efecto inotrópico negativo⁹⁴.

- Digoxina: no suele usarse de forma aislada en el manejo crónico pues tiene efecto sobre la FC en reposo, pero poco efecto sobre la FC con el esfuerzo, por este motivo suele asociarse en combinación con uno de los fármacos anteriores si éstos no son suficientes⁹⁵. Además, hay que tener en cuenta que existen publicaciones que asocian el uso de digoxina con un exceso de mortalidad, principalmente en aquellos pacientes con niveles de digoxina $\geq 1,2$ ng/ml, por lo que en caso de usarse se recomienda monitorizar periódicamente sus niveles^{96,97}.
- Amiodarona: su uso como fármaco para control de FC se reserva para casos muy seleccionados debido a los potenciales efectos secundarios que presenta.
- Ablación de nodo aurículo-ventricular más implante de marcapasos: es el último escalón terapéutico en caso de que los fármacos previos (generalmente en combinación) no hayan conseguido un control óptimo de la FC o bien, estos sean mal tolerados. Es un procedimiento relativamente sencillo y con baja mortalidad⁹⁸. En pacientes con disfunción ventricular se aconseja el implante de marcapasos biventricular (terapia de resincronización)⁹⁹.

c. Control del ritmo:

La restauración del ritmo sinusal persigue mejorar los síntomas del paciente. Hasta la fecha, los estudios realizados no han conseguido demostrar una menor mortalidad en pacientes en los que se mantiene el ritmo sinusal frente a aquellos que siguen en FA, a pesar de que sería lógico pensar que es más favorable estar en ritmo sinusal¹⁰⁰⁻¹⁰². Una posible explicación para la ausencia de disminución en la mortalidad podría ser el efecto proarrítmico de los fármacos antiarrítmicos que contrarrestaría el efecto beneficioso del mantenimiento del ritmo sinusal.

Restauración inmediata del ritmo sinusal.

- *Cardioversión eléctrica programada:* Habitualmente suele ser el primer escalón terapéutico cuando se persigue recuperar el ritmo sinusal. Para poder realizar una CVE con seguridad el paciente tiene que haber recibido anticoagulación a dosis terapéuticas en las 3 semanas previas o descartar la presencia de trombos mediante un ETE. El procedimiento es el mismo descrito para la CVE urgente. En aquellos pacientes en los que se plantee poner fármacos antiarrítmicos tras la CVE para el mantenimiento del ritmo sinusal, es una buena opción iniciarlos entre 1 y 3 días antes (varias semanas antes en el caso de amiodarona) con el fin de facilitar la CVE¹⁰³⁻¹⁰⁵.
- *Cardioversión farmacológica:* Puede ser utilizada como alternativa a la CVE, pero más allá de las primeras 48 horas de duración de la FA resulta menos eficaz. En pacientes seleccionados con episodios poco frecuentes de FA paroxística se puede recomendar la estrategia “*pill in the pocket*” que consiste en administrar de forma ambulatoria varios comprimidos juntos de flecainida (200-300 mg) o propafenona (450-600 mg), con el fin de evitar visitas a urgencias¹⁰⁶.

Mantenimiento crónico del ritmo sinusal:

- *Fármacos antiarrítmicos (FAA):* La eficacia de estos fármacos es modesta y además presentan frecuentes efectos secundarios; la elección de un FAA u otro se llevará a cabo en primer lugar atendiendo a su perfil de seguridad más que a su eficacia (figura 8). El objetivo de los FAA es reducir los episodios de FA más que eliminarlos; si un FAA no es eficaz puede optarse por cambiar a otro FAA o

bien ofrecer al paciente la posibilidad de ablación con catéter. Los fármacos usados son:

- Flecainida y propafenona: antiarrítmicos de clase IC por ser bloqueadores de los canales del sodio, la propafenona además tiene efecto betabloqueante, por lo que debe evitarse en pacientes con asma bronquial. Duplican las posibilidades de mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión eléctrica. Generalmente de primera elección en pacientes sin cardiopatía estructural¹⁰⁷ (permitidos en hipertrofia ventricular ligera) y sin trastornos de la conducción intraventricular. Debido al enlentecimiento en la conducción auricular existe el riesgo de que la FA se organice en flutter (conocido como flutter IC) que puede tener conducción 1:1 al ventrículo y ser mal tolerado hemodinámicamente; el riesgo se minimiza administrando de forma concomitante fármacos frenadores del nodo aurículo-ventricular.
- Amiodarona: clasificada como antiarrítmico de clase III por su efecto bloqueador de los canales de potasio, pero en realidad es un fármaco multicanal: bloquea las corrientes de sodio, potasio y calcio, y además tiene efecto de bloqueo beta. Es el fármaco más eficaz para el mantenimiento crónico del ritmo sinusal pero su uso está limitado por la frecuente aparición de efectos secundarios a nivel tiroideo, hepático, ocular y pulmonar. Tiene efecto proarrítmico pero menor que con otros fármacos, probablemente debido a su efecto multicanal. Su administración es segura en pacientes con IC¹⁰⁸.
- Dronedarona: antiarrítmico de clase III, fármaco similar a la amiodarona al que se le ha retirado la molécula de yodo por lo que se evitan muchos

de los efectos secundarios de la amiodarona. Eficacia antiarrítmica inferior a amiodarona¹⁰⁹. No se debe administrar a pacientes con disfunción ventricular izquierda grave o con insuficiencia cardiaca en grado funcional III y IV¹¹⁰. Contraindicada en el caso de FA permanente¹¹¹. Tiene un potencial riesgo de hepatotoxicidad, por lo que se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas de forma periódica durante su administración.

- Sotalol: Es un antiarrítmico de clase III, bloqueador de los canales de potasio, pero con marcado efecto betabloqueante. La eficacia antiarrítmica en la prevención de recurrencias de FA es similar a las de la flecainida y la propafenona e inferior a la de amiodarona, con la ventaja de que puede ser administrado en pacientes con cardiopatía isquémica¹¹². Se requiere monitorización del intervalo QT para evitar la aparición de *torsade de pointes* en caso de prolongación del QT.
- Quinidina y disopiramida (FAA clase IA). Utilización residual debido a que han demostrado un aumento de la mortalidad asociada a efecto proarrítmico (*torsade de pointes*). La disopiramida puede ser usada en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, ya que, además de su efecto antiarrítmico, disminuye el gradiente en tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- Dofetilida e ibutilida: Fármacos antiarrítmicos clase III, no disponibles en Europa.

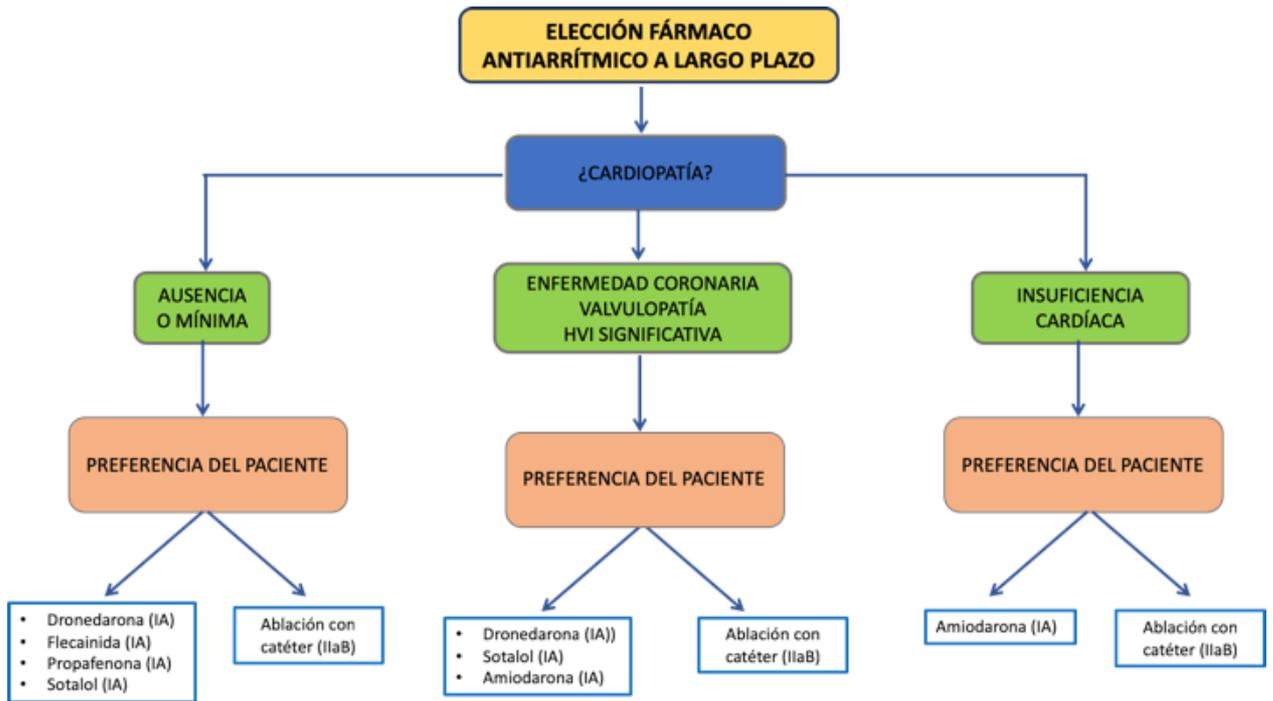


Figura 8. Esquema para guiar la elección del fármaco antiarrítmico en el manejo crónico del paciente con FA (adaptado de las guías ESC de FA de 2016)⁸⁹.

- *Ablación con catéter:*

Desde la descripción por Haissaguerre y cols.²⁶ de la presencia de focos pulmonares como iniciadores de FA paroxística, se comenzó a extender la técnica de ablación de VVPP ya que es más eficaz que los FAA en el mantenimiento del ritmo sinusal.

o *Indicaciones:*

La ablación con catéter habitualmente se usa como tratamiento de segunda línea en pacientes con FA paroxística o persistente sintomática que presentan recurrencias a pesar de fármacos antiarrítmicos^{113–116}. También puede usarse como tratamiento de primera línea en pacientes con FA paroxística teniendo en cuenta los deseos del paciente y en centros con adecuada experiencia¹¹⁷ (tabla 4). Como tratamiento de

primera línea para ablación de FA persistente la evidencia es menor. En pacientes con IC, la ablación con catéter ha demostrado ser mejor que la amiodarona, con una mejoría de la FEVI y reducción de los ingresos por IC, aunque hay que seleccionar minuciosamente a los pacientes y se debe llevar a cabo en centros con experiencia¹¹⁸⁻¹²¹. Actualmente la ablación con catéter no está indicada para prevenir las complicaciones cardiovasculares derivadas del FA ni para proceder a la retirada de la anticoagulación en pacientes con alto riesgo tromboembólico¹⁰².

Indicación ablación con catéter	Clase	Nivel de evidencia
FA paroxística sintomática y resistente o intolerante a algún fármaco antiarrítmico de clase I o III	I	A
FA persistente sintomática y resistente o intolerante a algún fármaco antiarrítmico de clase I o III	IIa	B
FA persistente (>12 meses) sintomática y resistente o intolerante a algún fármaco antiarrítmico de clase I o III	IIb	C
FA resistente o intolerante a algún fármaco antiarrítmico en pacientes con insuficiencia cardiaca/disfunción sistólica de VI, cuando se sospeche taquimiocardiopatía	IIa	C
FA paroxística sintomática como primera elección terapéutica en pacientes sin cardiopatía estructural	IIa	B

Tabla 4. Indicaciones del procedimiento de ablación con catéter de FA (adaptado de la guía de la ESC del año 2016)⁸⁹.

○ *Técnicas:*

El aislamiento circunferencial de las VVPP es la técnica de elección; se prefiere la creación de lesiones a nivel antral porque se incluyen más potenciales focos arritmogénicos¹²² y se minimiza el riesgo de estenosis pulmonares¹²³. El objetivo de la ablación es la desconexión eléctrica de las VVPP, evidenciada mediante la eliminación de los electrogramas de VVPP y/o la demostración del bloqueo bidireccional registrada con catéteres multipolares dentro de la vena. Se recomienda un tiempo de espera de 20 minutos para evaluar la durabilidad de la desconexión aguda¹²⁴, aunque no está claro que el volver a aislar las venas reconectadas mejore los resultados a largo plazo^{125,126}. Sigue siendo controvertido el uso de adenosina o ATP para demostrar conducción dormida en las VVPP e identificar zonas que precisen realizar más aplicaciones^{127,128}.

Existe consenso sobre la realización exclusiva de aislamiento de VVPP en el primer procedimiento de ablación de FA paroxística y existe evidencia de que dicha técnica no es inferior a la realización de ablaciones más extensas en el caso de FA persistente^{129,130}. La ablación más allá de las VVPP incluye la realización de líneas de ablación (en el techo de la aurícula izquierda y/o en el istmo mitral). La ablación de electrogramas complejos y fraccionados o de rotores, sin embargo, todas estas técnicas incrementan el tiempo de procedimiento, la exposición a la radiación y las complicaciones, esto junto a la disparidad de los resultados clínicos obtenidos, hacen que no se hayan generalizado¹³⁰⁻¹³³. En caso de realizar ablación de líneas adicionales, es importante

comprobar el bloqueo bidireccional de las mismas para evitar la aparición de taquicardia auriculares en el seguimiento¹³⁴. La ablación extendida podría considerarse en pacientes con recurrencia tras un primer procedimiento de ablación de VVPP, sobre todo en el caso de FA persistente¹³⁵.

Se recomienda la ablación de istmo cavotricúspideo en el mismo procedimiento en el caso de que se haya documentado previamente la presencia de flutter común¹³⁶.

- Fuentes de energía:

Las más usadas son la radiofrecuencia (RF) y la crioablación (figura 9). Existen varios estudios aleatorizados comparando ambas técnicas en la ablación de FA paroxística que demuestran unas tasas de eficacia y seguridad similares^{137,138}. En el caso de FA persistente no existen estudios aleatorizados que comparen directamente ambas técnicas pero si hay estudios de casos y controles que parecen mostrar unos resultados similares^{139,140}.

La ablación con RF se realiza habitualmente con catéteres de punta irrigada, consiste en realizar lesiones punto a punto o bien mediante arrastre del catéter hasta completar toda la circunferencia alrededor de las VVPP, las lesiones deben ser transmurales y estar hechas de manera contigua para evitar la aparición de espacios entre las mismas. Se recomienda reducir la potencia de RF cuando se aplica en la pared posterior de AI para reducir el riesgo de lesiones esofágicas¹²⁴. El uso de catéteres de contacto mejora la creación de lesiones transmurales en la pared auricular, lo que conlleva una mejoría en las tasas de éxito¹⁴¹,

por lo que cada vez está más expandido su uso. La ablación con RF puede realizarse guiada por escopia, o más frecuentemente guiada por sistemas de navegación intracardíaca no fluoroscópicos (SNINF); estos facilitan la contigüidad de las lesiones^{142,143} y disminuyen el uso de escopia^{144,145}. Los SNINF permiten la realización de mapas electroanatómicos que combinan información anatómica y eléctrica; estos mapas se crean punto a punto dando lugar a una carcasa en 3D de la cámara cardíaca estudiada. Los SNINF más utilizados son CARTO® (Biosense-Webster, Diamond Bar, CA), NAVx® (St. Jude Medical, St. Paul, MN) y Rhythmia™ (Boston Scientific, Cambridge, MA). Para mejorar la precisión anatómica los mapas 3D obtenidos se pueden fusionar con imágenes de TC¹⁴⁶ o RM¹⁴⁷ del paciente obtenidas previamente, o bien, con imágenes de angiografía rotacional o ecografía intracardíaca¹⁴⁸ obtenidas en el mismo procedimiento.

CRIOABLACIÓN



RADIOFRECUENCIA

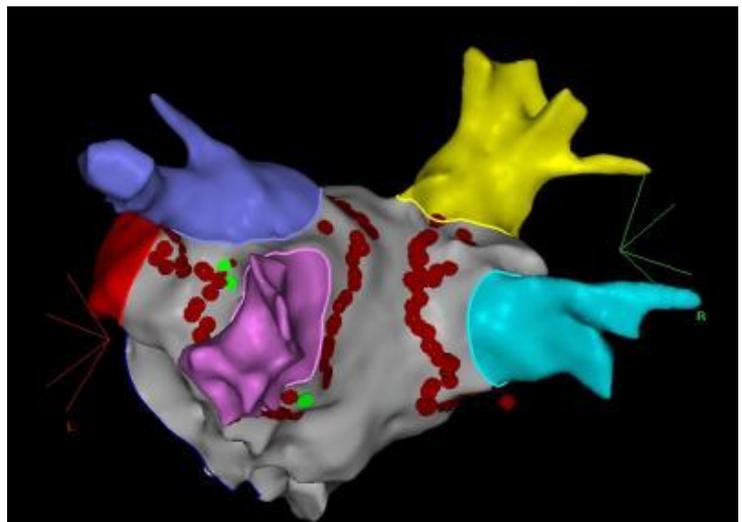


Figura 9. A la izquierda, imagen radiológica de un procedimiento de crioablación de VVPP, a la derecha, reconstrucción tridimensional mediante navegador Carto3® durante un procedimiento de ablación de FA mediante RF.

Para la crioablación de VVPP se usa un catéter balón que se enfría hasta congelar el tejido circundante, esta técnica permite la ablación de toda la circunferencia de la vena con una sola aplicación (técnica “*single shot*”), es importante comprobar la oclusión de la vena antes de aplicar para asegurar un buen contacto. Al ser un procedimiento técnicamente más sencillo, la crioablación se suele realizar exclusivamente guiada por escopia.

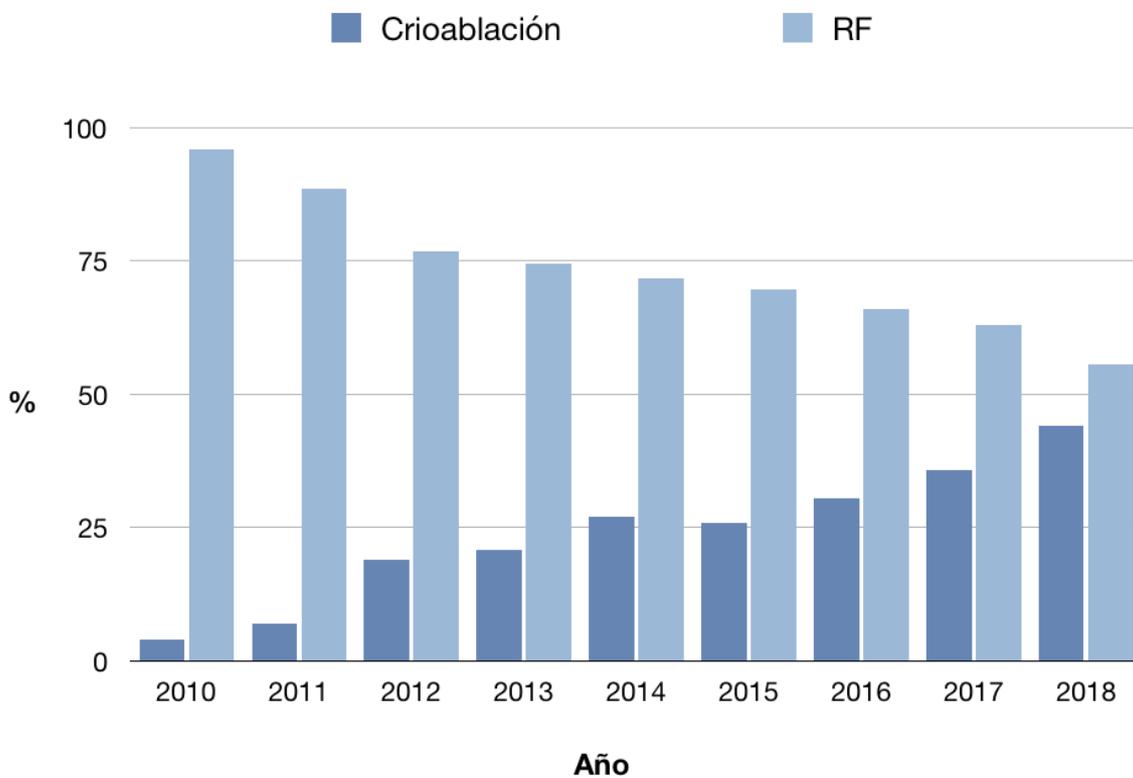


Figura 10. Evolución del porcentaje de crioablaciones realizadas en España con respecto al total de ablaciones de FA en los últimos años¹⁴⁹.

La técnica punto a punto es muy operador dependiente y precisa de una curva de aprendizaje larga y de la realización de un volumen elevado de procedimientos al año para mantener la competencia, mientras que el uso de criobalón es menos operador dependiente y tiene una mayor reproducibilidad de resultados independientemente del volumen de actividad de operadores y centros. Hasta hace pocos años, la RF era la técnica predominante, pero gracias a la relativa sencillez de la crioablación, su uso se ha ido extendiendo rápidamente en los laboratorios de electrofisiología, en el último registro Español de ablación con catéter del año 2018, el 44% de las ablaciones de FA se realizaron con crioablación¹⁴⁹ (figura 10).

La energía láser y ultrasonidos parecen ser también métodos efectivos. El primer balón con ultrasonidos que se aprobó en Europa tuvo que ser posteriormente retirado por la alta tasa de fístulas atrio-esofágicas comunicadas^{150,151}. Se han publicado varios estudios con balón láser, con resultados de eficacia similares a los descritos para las técnicas habituales y sin que aparentemente presenten mayores tasa de complicaciones¹⁵²; sin embargo, al ser la evidencia científica todavía escasa, su uso aún es anecdótico (0,4% del total de ablaciones de FA realizadas en España en el año 2018)¹⁴⁹.

Otra alternativa son los catéteres multielectrodo circunferenciales, con los que los resultados son similares en eficacia a la ablación punto a punto¹⁵³, pero se han descrito mayores tasas de microembolia cerebral y de estenosis pulmonares¹⁵⁴. Al igual que los balones de láser y ultrasonidos, su uso también es residual.

- **Complicaciones:**

La incidencia de complicaciones mayores en la ablación de FA es más elevada que en otros procedimientos de ablación con catéter menos complejos, aunque se ha observado una reducción paulatina de la tasa de complicaciones en los últimos años, probablemente en relación con una mejor tecnología y mayor experiencia. Actualmente la tasa de complicaciones mayores se sitúa alrededor del 3%^{149,155,156}, la tabla 2 enumera las más frecuentes.

Tipo complicación	Incidencia
Muerte	<0,2%
Fístula atrio-esofágica	0,25%
Ictus o AIT	<1%
Taponamiento cardíaco	1-2%
Parálisis frénica permanente	1-2%
Estenosis de venas pulmonares que requiere intervención	<1%
Fístula arteriovenosa/pseudoaneurisma	0,5-1,5%

Tabla 5. Complicaciones relacionadas con la ablación con catéter de FA.

No existe ningún tipo de complicación exclusiva de una técnica. Sin embargo, algunas complicaciones son más frecuentes en función de la técnica usada, pues la crioablación parece tener mayor riesgo de lesión del nervio frénico mientras que las lesiones de la mucosa esofágica se han descrito más frecuentemente con la RF^{137,157}.

Las complicaciones más frecuentes son las relacionadas con el acceso vascular e incluyen el pseudoaneurisma, la fístula arterio-venosa y los hematomas que pueden llegar a requerir transfusión. La incidencia de estenosis de venas pulmonares se ha ido reduciendo con el tiempo debido a que en la actualidad se realizan aplicaciones más antrales en las VVPP; la clínica más frecuente es la aparición de disnea de esfuerzo y hemoptisis, y tan solo una pequeña parte de las estenosis de VVPP requiere intervención, pudiendo optarse en este caso por la dilatación con balón, implante de stent o cirugía¹⁵⁸.

Aunque infrecuentes, hay descritos casos de muerte relacionadas con la ablación de FA, la mayoría secundarias a taponamiento cardíaco o fístula atrio-esofágica¹⁵⁹. El taponamiento cardíaco habitualmente se suele resolver con drenaje percutáneo, pero en ocasiones precisa cirugía. La aparición de lesiones esofágicas es muy frecuente cuando se realizan endoscopias sistemáticas tras la ablación, sin embargo, la fístula atrio-esofágica es extremadamente rara, aunque se asocia a una elevada mortalidad; suele ocurrir a las 2-3 semanas del procedimiento, y los síntomas más habituales son la disfagia, el sangrado gastrointestinal, la fiebre, los eventos neurológicos recurrentes y finalmente la instauración de un cuadro de shock séptico. El esófago es una estructura en estrecha relación con la pared posterior de la aurícula izquierda y las lesiones se producen mayoritariamente por daño térmico directo de la pared esofágica. Se han desarrollado numerosos avances tecnológicos como dispositivos de control de temperatura esofágica, enfriamiento esofágico o dispositivos diseñados para desviar el esófago, pero ninguno de ellos ha

conseguido demostrar su eficacia completa por lo que su uso no está extendido ni se considera imprescindible^{157,160}. Sin embargo, existen medidas aceptadas que pueden reducir la incidencia de este daño esofágico, por ejemplo, el uso de catéteres de punta irrigada o crioblación, la limitación de potencia en las aplicaciones de la pared posterior a 25-30W, evitar la excesiva presión del catéter durante las aplicaciones, o limitar el tiempo de aplicación en cada punto de dicha región. Los eventos tromboembólicos cerebrales, ictus o accidentes isquémicos transitorios (AIT), suelen ocurrir en las primeras 48 horas tras el procedimiento¹⁶¹; además se han descrito infartos silentes detectados mediante resonancia magnética cerebral en el 10% de los pacientes, su incidencia varía en función de la técnica de ablación utilizada (más frecuente con catéteres no irrigados); su significado pronóstico es incierto, si bien se cree que podrían estar relacionados con deterioro cognitivo^{162,163}.

- Anticoagulación peri-ablación:

Antes de la ablación el paciente tiene las mismas indicaciones de anticoagulación que los pacientes que van a someterse a una CVE; si el paciente lleva > 48 horas en FA o esta es de duración desconocida, debe estar bien anticoagulado en las 3 semanas previas o realizarse un ETE. Para pacientes en ritmo sinusal o con FA <48 h se puede considerar la realización de un ETE si no están anticoagulados, pero no es obligada.

Las recomendaciones para la anticoagulación antes de la ablación aparecen resumidas en la tabla 6. Los pacientes previamente anticoagulados con AVK deben continuar con el tratamiento,

manteniendo un INR entre 2 y 3, ya que un estudio observó una menor tasa de ictus periprocedimiento y de hemorragias menores comparado con terapia puente con heparina de bajo peso molecular¹⁶⁴. Con respecto a los ACOD, existe un estudio aleatorizado favorable a la no interrupción de dabigatrán ya que muestra una menor tasa de hemorragias mayores comparado con warfarina¹⁶⁵. Otro estudio aleatorizado no encontró diferencias en la tasa de hemorragias ni eventos embólicos en pacientes que iban a ablación sin interrumpir rivaroxaban frente a warfarina¹⁶⁶. En el caso de apixaban no hay estudios aleatorizados frente a warfarina pero un meta-análisis mostró que no hay diferencias en las complicaciones entre ambos fármacos¹⁶⁷. Para edoxaban hay un estudio aleatorizado que no muestra diferencias con warfarina¹⁶⁸.

Recomendación	Clase recomendación	Nivel evidencia
En pacientes anticoagulados con AVK se aconseja no interrumpirlos	I	A
En pacientes anticoagulados con dabigatran se aconseja no interrumpirlo	I	A
En pacientes anticoagulados con rivaroxaban se aconseja no interrumpirlo	I	B
En pacientes anticoagulados con otros ACOD diferentes de dabigatran y rivaroxaban es razonable no suspenderlos	IIa	B
En pacientes anticoagulados con ACOD es razonable suspender una o dos dosis antes de la ablación	IIa	B

Tabla 6. Recomendaciones sobre la administración de anticoagulantes previo a ablación de FA (adaptado del consenso de ablación de FA de 2017 de las sociedades HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE¹⁶⁹).

ACOD: anticoagulantes directos; AVK: anti vitamina K.

Tras la ablación, el paciente debe permanecer anticoagulado al menos las 8 semanas siguientes, independientemente de la puntuación CHA₂DS₂VASc, debido al riesgo trombótico producido por las lesiones de la ablación. En caso de que el paciente estuviera ya anticoagulado, seguirá con el mismo régimen de anticoagulación hasta las 8 semanas y después considerar la anticoagulación a largo plazo en función de la puntuación CHA₂DS₂VASc, sin tener en cuenta el resultado de la ablación. Si el paciente ya estaba tomando un ACOD o se decide iniciarlo tras la ablación, la primera dosis se puede administrar a las pocas horas tras la ablación (3-5 horas).

○ Seguimiento tras ablación con catéter:

Se considera éxito del procedimiento de ablación de FA la ausencia de cualquier taquiarritmia atrial (FA, taquicardia auricular o flutter auricular), sintomática o no, de duración superior a 30 segundos, durante un periodo de seguimiento de 12 meses¹²⁴. No se considera como fracaso de la técnica la aparición de recurrencias dentro de los primeros 3 meses (periodo ventana o de *blanking*), ya que hasta el 50% de estos pacientes no vuelven a presentar recurrencias pasado este periodo¹⁷⁰⁻¹⁷².

Tras un procedimiento de ablación de FA se aconseja realizar una revisión a los 3 meses que incluya una revisión clínica, ECG y Holter de

al menos 24 horas. El consenso de ablación de FA de 2012¹²⁴ proponía una duración mínima del seguimiento de 3 años con periodicidad trimestral durante el primer año, y semestral después, pero el consenso de 2017 simplifica el seguimiento a revisiones anuales que pueden ser llevadas a cabo tanto por electrofisiólogos como cardiólogos generales o médicos de familia¹⁶⁹. Los métodos de monitorización continua como el Holter insertable permiten una mejor evaluación de las recurrencias y de la carga arrítmica, pero su empleo generalizado no está expresamente recomendado, fundamentalmente por su alto coste y por tratarse de una técnica invasiva.

- *Ablación quirúrgica:*

En pacientes seleccionados que vayan a someterse a una cirugía de sustitución valvular o bypass coronario. Puede realizarse tanto con RF como con crioterapia. La técnica más utilizada es el laberinto de Cox (maze) y sus modificaciones, consiste en realizar un aislamiento eléctrico de la pared posterior de AI, línea en anillo mitral posterior, línea en el istmo cavotricuspidé, línea intercava y exclusión de la orejuela izquierda¹⁷³. Es importante crear lesiones transmurales, ya que, en caso contrario es muy frecuente la aparición de arritmias auriculares en el posoperatorio (FA y flutter auricular)^{174,175}.

b. Enfermedad renal crónica

i. Definición y epidemiología

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan a la estructura y función renal con una gran

variabilidad en su expresión clínica. Sus criterios diagnósticos son la presencia de una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) < 60 mL/min/1.73 m² o marcadores de daño renal durante al menos 3 meses¹⁷⁶. Marcadores de daño renal:

- Albuminuria: tasa de excreción de albúmina (TEA) ≥ 30 mg/24 horas; cociente albúmina/creatinina (CAC) ≥ 30 mg/g.
- Anormalidades del sedimento urinario.
- Anormalidades electrolíticas debidas a daño tubular.
- Anormalidades estructurales detectadas mediante técnica de imagen.
- Historia de trasplante renal.
- Alteraciones histológicas.

La ERC constituye un problema de salud pública relevante debido a su alta prevalencia e incidencia, así como a los elevados costes sanitarios derivados sobre todo del tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal) que consume entre el 2.5 y 3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud¹⁷⁷. Aproximadamente 4 millones de personas en España padecen ERC, de las cuales 50.909 están en tratamiento renal sustitutivo. En España se estima que aproximadamente el 10% de la población adulta sufre algún grado de ERC, siendo del 6.8% para los estadios 3-5 (3.3% para edades de 40-64 años y del 21.4% para edades >64 años)¹⁷⁸. La prevalencia de ERC aumenta de forma progresiva con el envejecimiento y con la presencia de otras enfermedades como la HTA y diabetes tipo 2. Otros factores de riesgo asociados con la ERC son la obesidad, el tabaquismo, dislipemia y la enfermedad cardiovascular entre otros.

La ERC es una condición que eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte y otras comorbilidades^{179,180}. La muerte cardiovascular se multiplica por dos en personas con ERC estadio 3, y por 4 en personas con ERC estadio 4^{181,182}.

ii. Clasificación

La ERC se clasifica en función de la estimación de la TFGe y el grado de albuminuria. Según la TFGe se clasifica en 5 grados (tabla 7): grado 1 en el que existe daño renal con una TFGe normal (>90 ml/min/1,73m²), grado 2 en el que hay un descenso de la TFGe ligero (FG 60-89 ml/min/1,73m²), grado 3a en el que hay un descenso de la TFGe ligero-moderado (FG 45-59 ml/min/1,73m²), grado 3b en el que hay un descenso de la TFGe moderado-grave (FG 30-44 ml/min/1,73m²), grado 4 en el que hay un descenso de la TFGe grave (FG 15-29 ml/min/1,73m²) y grado 5 en el que hay un fallo renal (TFGe <15 ml/min/1,73m²). La ERC también puede clasificarse en categorías según la albuminuria (tabla 8).

CATEGORÍA	TFGe	DESCRIPCIÓN	CONDICIONES
Grado 1	≥ 90	Normal o elevado	Daño renal con TFGe normal
Grado 2	60-89	Descenso leve	Daño renal y ligero descenso TFGe
Grado 3a	45-59	Descenso leve-moderado	Descenso ligero-moderado TFGe
Grado 3b	30-44	Descenso moderado	Descenso moderado TFGe
Grado 4	15-29	Descenso grave	Prediálisis
Grado 5	< 15	Fallo renal	Diálisis

Tabla 7. Clasificación de la ERC por categorías según la TFGe (adaptada de las guías KDIGO)¹⁷⁶.

TFGe. tasa de filtrado glomerular estimado.

CATEGORÍA	TEA (mg/24 h)	EQUIVALENTE CAC (mg/g)	TÉRMINO
A1	< 30	< 3	Normal o aumento leve
A2	30-300	3-30	Aumento moderado
A3	> 300	> 30	Aumento severo

Tabla 8. Clasificación de la ERC por categorías según la albuminuria (adaptada de las guías KDIGO)¹⁷⁶.

CAC: cociente albúmina/creatinina. TEA: Tasa de excreción de albúmina.

iii. Estimación del filtrado glomerular

Las guías de práctica clínica recomiendan la estimación del filtrado glomerular mediante ecuaciones obtenidas a partir de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia. Las guías KDIGO de 2012 recomiendan utilizar la fórmula conocida como Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), en lugar de la fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), por tener una mayor exactitud en el cálculo del $FG > 60$ ml/min¹⁷⁶ (tabla 9).

Etnia blanca: mujeres

Creatinina $\leq 0,7$ mg/dL $TFGe = 144 \times (creatinina/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{edad}$

Creatinina $> 0,7$ mg/dL $TFGe = 144 \times (creatinina/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$

Etnia blanca: hombres

Creatinina $\leq 0,9$ mg/dL $TFGe = 141 \times (creatinina/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{edad}$

Creatinina $> 0,9$ mg/dL $TFGe = 141 \times (creatinina/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$

Etnia negra: mujeres

Creatinina $< 0,7$ mg/dL $TFGe = 166 \times (creatinina/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{edad}$

Creatinina $> 0,7$ mg/dL $TFGe = 166 \times (creatinina/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$

Etnia negra: hombres

Creatinina $< 0,9$ mg/dL $TFGe = 163 \times (creatinina/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{edad}$

Creatinina $> 0,9$ mg/dL $TFGe = 163 \times (creatinina/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$

Tabla 9. Ecuación CKD-EPI (adaptado de Levey y cols.)¹⁸³.

TFGe: tasa filtrado glomerular estimado

c. Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica

La FA y la ERC a menudo coexisten y tienen una relación bidireccional; por una parte, los cambios metabólicos y hemodinámicos producidos por la ERC pueden alterar la función cardíaca y predisponer a la FA y, por otro lado, la aparición de FA puede acelerar la progresión de la ERC. Además, ambas enfermedades comparten factores de riesgo como la HTA, diabetes, obesidad o edad avanzada. La presencia de albuminuria se ha asociado a aparición de FA independientemente de otros factores de riesgo convencionales¹⁸⁴. Existen varios estudios que han encontrado una asociación significativa entre la prevalencia de fibrilación auricular y una TFGe reducida, con una prevalencia de FA entre los pacientes con ERC de entre el 10 y el 23%, incrementándose la prevalencia a medida que empeora la TFGe¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. La FA dobla el riesgo de progresión de la ERC¹⁸⁸ y multiplica entre dos y cinco veces el riesgo de ictus, infarto de miocardio, IC y muerte¹⁸⁹.

Los pacientes con ERC presentan un aumento de la precarga por sobrecarga hídrica y un aumento de la rigidez arterial que conlleva un aumento de la poscarga, ambos mecanismos favorecen la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica y dilatación auricular. También existe una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que favorece la fibrosis y un estado proinflamatorio que promueve el remodelado auricular. Los episodios de FA paroxística son frecuentes durante las sesiones de diálisis, en relación con los cambios en el balance hidroelectrolítico y la activación del sistema nervioso simpático.

A su vez, la FA puede provocar un deterioro de la función ventricular izquierda que acelere la progresión de la ERC y puede provocar aparición de fibrosis renal a través de una menor expresión de endopeptidasas¹⁹⁰. La FA produce un estado protrombótico que puede dar lugar a microinfartos renales, lo que podría explicar por qué a mayor CHA₂DS₂VASc hay una peor TFG_e¹⁹¹.

La progresión de la disfunción renal es un potente marcador de aparición de FA en pacientes con HTA¹⁹² y de recurrencia de FA tras CVE¹⁹³ y ablación de VVPP¹⁹⁴.

En cuanto a la relación causal entre FA y disfunción renal, un único estudio prospectivo en pacientes con FA paroxística y persistente sometidos a ablación de FA encontró una menor incidencia de insuficiencia renal en aquellos pacientes que tras el tratamiento permanecían libres de la arritmia. En los pacientes libres de la arritmia, la TFG_e aumentaba de forma significativa y en los pacientes con recurrencias de la arritmia, la TFG_e disminuía de forma significativa tras un año de seguimiento¹⁹⁵. Un estudio retrospectivo encontró también mejora de la TFG_e a lo largo del seguimiento, especialmente entre los pacientes que se mantenían en ritmo sinusal¹⁹⁶. Otro estudio retrospectivo encontró que los pacientes con recurrencias arrítmicas tras la ablación de FA presentaban una TFG_e peor, tanto basal como al año de seguimiento, que los pacientes sin recurrencias¹⁹⁷. Un estudio más reciente comprobó que la mejora de la función renal tras ablación de FA se mantiene a medio plazo¹⁹⁸.

d. Marcadores relacionados con la función renal y la fibrilación auricular

i. Péptidos natriuréticos:

El corazón segrega hormonas a nivel auricular para regular la homeostasis y la presión arterial. El péptido natriurético atrial (ANP) y el péptido natriurético de tipo B (BNP) se secretan en respuesta a la distensión de la pared atrial.

El BNP es un péptido natriurético producido principalmente por las aurículas y los ventrículos y que participa en el mantenimiento de la homeostasis y de la composición y el volumen del líquido extracelular. Tiene un efecto natriurético, diurético, y vasodilatador y puede tener un efecto antagonista en el SRAA. Los niveles de BNP y NT-proBNP en sangre presentan una alta variabilidad en relación con la edad, el sexo y diferentes comorbilidades como en los pacientes con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hipertensión e insuficiencia renal aguda y crónica. Sus niveles están aumentados en pacientes con insuficiencia renal crónica, para los cuales son un potente predictor de mortalidad¹⁹⁹. Son pocos los estudios que han analizado de forma prospectiva la asociación entre los niveles de NT-proBNP y la incidencia de insuficiencia renal. En un estudio de 125 pacientes con insuficiencia cardiaca seguidos durante 18 meses, el riesgo de desarrollar insuficiencia renal era significativamente mayor en los pacientes con NT- proBNP elevado (RR: 3,6 IC 95% 1,9-7,0). El valor de corte de los niveles de NT- proBNP que mejor predecían el riesgo fue de 696 pg/mL, con una sensibilidad del 92,9% y un valor predictivo negativo de 96.4%²⁰⁰. Los niveles de NT-proBNP están elevados de forma significativa en pacientes con fibrilación auricular paroxística y persistente en comparación con pacientes en ritmo sinusal²⁰¹. Varios estudios han encontrado una potente asociación entre los niveles de NT-proBNP y la incidencia de fibrilación auricular. En el estudio

MESA los niveles de NT-proBNP se asociaron de forma significativa con el riesgo de desarrollar fibrilación auricular HR 2,2 (IC 95%: 1,9-2,5). Esta asociación fue más evidente entre las mujeres que entre los varones (HR: 3,5 vs HR: 2,5, p para la interacción $<0,01$) y entre los pacientes jóvenes comparado con los más mayores (HR: 3 vs HR: 2, p para la interacción $<0,05$)²⁰². En los pacientes que ya presentan ERC, los niveles de NT-proBNP elevados se asocian a una mayor incidencia de FA²⁰³.

ii. *Corina:*

La corina es una proteína transmembrana del grupo de la serin proteasa tipo II que se expresa tanto en el endocardio como en los miocitos. Esta proteína transforma el pro-BNP en BNP, su forma activa. Se sabe que la corina esta potencialmente relacionada con la HTA, la hipertrofia ventricular y la IC. Los niveles de corina esta marcadamente influidos por el sexo, siendo más bajos en mujeres que en varones (al igual que los niveles de BNP están influidos por la testosterona y la edad). También los niveles son menores en pacientes con insuficiencia cardíaca.

iii. *Galectina-3:*

La galectina-3 es una proteína miembro de la familia de la lectina con acción beta-galactosidasa. Se trata de una proteína profibrótica asociada a fibrosis hepática, renal, pulmonar y también cardíaca. Muchos estudios se han centrado en evaluar la asociación entre galectina-3 y fibrosis cardíaca en IC. Sin embargo, el papel de la galectina-3 en la patogénesis de la FA es peor conocido. La fibrosis y el remodelado eléctrico a nivel de la aurícula izquierda podrían ser la consecuencia final de una cascada de señales intracelulares (en la que la galectina-3 podría tener un papel esencial) que contribuirían a la estabilización y perpetuación de la arritmia²⁰⁴. Existen

estudios que correlacionan la existencia de FA con niveles elevados de galectina, especialmente en pacientes con FA persistente²⁰⁵⁻²⁰⁷. Unos niveles elevados de galectina-3 también se han asociado con recurrencias de FA tras ablación de FA o CVE^{208,209}.

La inhibición de la galectina-3 podría constituir una diana terapéutica en el futuro para prevenir el remodelado cardíaco asociado a fibrosis miocárdica y como tratamiento adyuvante tras ablación de FA para prevenir recurrencias, aunque de momento este tratamiento se encuentra en fase experimental^{210,211}.

e. Calidad de vida en pacientes con fibrilación auricular

La FA puede presentarse de forma silente pero lo más frecuente es que se asocien síntomas como palpitaciones, disnea de esfuerzo o fatigabilidad que empeoran la calidad de vida de los pacientes que la sufren. La calidad de vida (QoL por sus siglas en inglés) puede verse influenciada por variables como la edad, el sexo, la escala funcional de la New York Heart Association (NYHA) o la presencia de comorbilidades. Existen varias escalas que pueden usarse para medir la QoL, unas genéricas como la escala Medical Outcome Study Short-form Health Survey (SF-36) y otras específicamente diseñadas y validadas para pacientes con FA como, por ejemplo, las escalas Atrial Fibrillation Quality of Life questionnaire (AF-QoL)²¹², Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT)²¹³ y Atrial Fibrillation Quality of Life Questionnaire (AFQLQ)^{214,215}. Los pacientes que presentan mejor control de FC tienen a su vez menos síntomas y mejor QoL que aquellos que presentan FC no controladas²¹⁶. Hasta la fecha no se han encontrado diferencias en la QoL en función del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente)²¹⁷ ni de la estrategia terapéutica elegida (control del ritmo vs control de frecuencia) cuando la terapia elegida para control del ritmo es la CVE²¹⁸⁻²²⁰,

sin embargo, sí se ha demostrado mejoría de la QoL cuando la terapia elegida es la ablación con catéter de venas pulmonares²²¹⁻²²³ , sin diferencias en cuanto a la técnica de ablación usada (RF vs crioablación)²²⁴.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: En aquellos pacientes en los que se consiga restaurar el ritmo sinusal y mantenerlo, la función renal debería mejorar con respecto a los pacientes en los que recurra la FA. Así mismo, los niveles de BNP, corina y galectina-3 deberían mejorar en los pacientes en los que se consiga mantener el ritmo sinusal. Sería esperable también un impacto positivo en la calidad de vida medida con un test de calidad de vida que evalúe la función cognitiva, física y sexual.

Objetivo principal: Evaluar el efecto de una estrategia de control del ritmo de FA (ablación de VVPP y CVE) sobre la función renal en función de la existencia o no de recurrencias arrítmicas.

Objetivos secundarios:

- 1) Cuantificar los niveles de BNP, corina y galectina-3 en pacientes con FA, y evaluar su evolución tras ablación o CVE, así como su posible relación con la mejoría de la función renal y las recurrencias.
- 2) Valorar la calidad de vida de los pacientes con FA antes y después de someterse a ablación o CVE.

3. METODOLOGÍA

a. Diseño y población de estudio:

Cohorte prospectiva de pacientes con FA paroxística y persistente remitidos a nuestro centro de forma consecutiva y según práctica clínica habitual, para realizar un procedimiento de ablación de VVPP o CVE. En el grupo de CVE sólo se incluyó a aquellos pacientes en los que se consiguió restaurar el ritmo sinusal de forma aguda. La elección de un tipo u otro de procedimiento la llevó a cabo el cardiólogo clínico del paciente y, por tanto, no se realizó de forma aleatoria. El periodo de reclutamiento de los pacientes del grupo de ablación fue de junio de 2015 a febrero de 2017 y de los pacientes del grupo de CVE, de julio de 2015 a junio de 2017. El seguimiento de los pacientes se realizó durante 12 meses. El cronograma del estudio aparece reflejado en la figura 11. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el estudio, previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital.

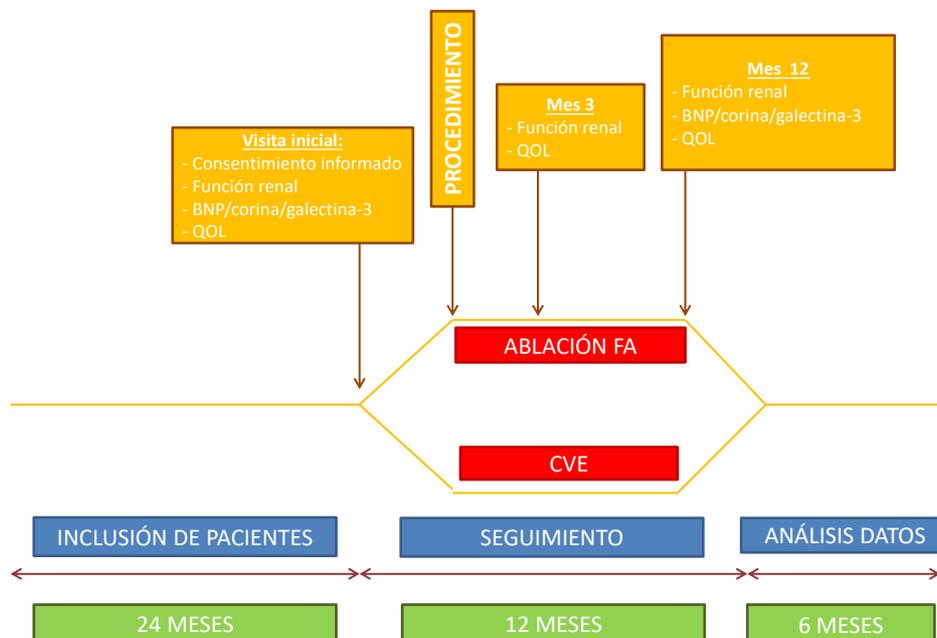


Figura 11. Cronograma estudio.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que rechazaron firmar el consentimiento informado.
- b) Imposibilidad para realizar los seguimientos clínicos o la recogida de muestras biológicas.
- c) Antecedente personal de insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/ min/1,73 m²).
- d) Pacientes en hemodiálisis.
- e) Infarto agudo de miocardio o intervención coronaria percutánea en los 6 meses previos a la ablación o CVE.
- f) Ablación de FA en los 6 meses previos a la realización del estudio.

b. Evaluación de la función renal

La TGF_e se estimó mediante la fórmula CKD-EPI según las recomendaciones de la guía KDIGO de 2012 ¹⁷⁶. La TGF_e se midió en el momento basal y 3 y 12 meses tras la ablación o CVE. Se consideró mejora de la TGF_e cualquier incremento en el seguimiento frente al valor basal.

En los pacientes a los que se administró contraste yodado durante la ablación para la realización de la angiografía rotacional, se realizó una analítica de control a las 24 h para descartar nefropatía por contraste, definida como aumento absoluto de la creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl o relativo $\geq 25\%$ en dichas 24 h tras la exposición al contraste²²⁵.

c. Ablación con catéter

Los fármacos antiarrítmicos se suspendieron 5 vidas medias antes del procedimiento. En el caso de pacientes anticoagulados con AVK, la ablación se llevó a cabo sin suspender la anticoagulación, con un INR objetivo <3.5. En el caso de

anticoagulantes directos se suspendieron 24 horas antes del procedimiento. Si el paciente no estaba anticoagulado antes del procedimiento o bien había estado mal anticoagulado se realizaba un ETE el mismo día o el previo para descartar la presencia de trombos en aurícula izquierda. Se utilizó ablación con radiofrecuencia (RF) o crioablación a criterio clínico; en el caso de FA persistente solo se empleó ablación con RF.

Para el procedimiento se utilizó un catéter decapolar colocado en seno coronario a través de una vena braquial izquierda y un catéter tetrapolar en ápex de ventrículo derecho-His a través de vena femoral. Punción transeptal guiada con escopia, tras la cual se administró un bolo de heparina sódica de 100UI/kg y bolos posteriores para mantener un tiempo de coagulación activada (ACT) >350 segundos. Se realizó una angiografía rotacional (figura 12) cuya imagen 3D servía de guía en caso de crioablación o se fusionaba con el sistema de navegación en los casos de ablación con RF (CARTO®, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA; o NAVx®, St. Jude Medical, St. Paul, MN). Para la realización de dicha angiografía rotacional se usó un volumen de contraste yodado (Iomeron®) de entre 120 y 180 cc en función del grado de dilatación auricular, la inyección de contraste se realizó bajo apnea y con estimulación ventricular a 260 ms para evitar el paso temprano de contraste al ventrículo. En todos los casos se realizó ablación circunferencial de venas pulmonares, tan solo se realizaron líneas de ablación en los casos de flutter izquierdo concomitante y ablación de ICT en aquellos pacientes con antecedentes de flutter común. En los casos de ablación con RF se usó un catéter irrigado con contacto (Thermocool Smart Touch®, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA; o Tactiath®, St. Jude Medical, St. Paul, MN) y un catéter circular (Lasso®, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA) para comprobar el aislamiento de las venas pulmonares. En el caso de crioablación se usó la vaina Flexcath®, el catéter Artic Front

Advance® 28 mm de segunda generación y Achieve® (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

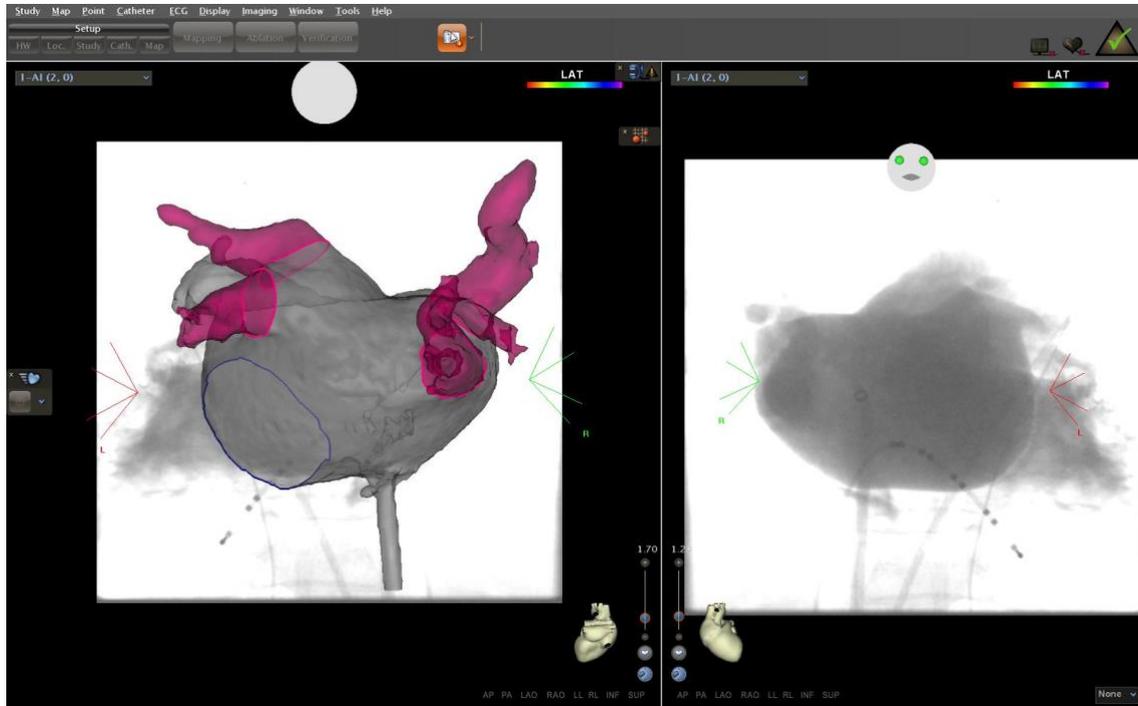


Figura 12. Imagen de angiografía rotacional de AI realizada durante el procedimiento de ablación de FA. A la izquierda, imagen de reconstrucción 3D fusionada con sistema CARTO®, a la derecha proyección anteroposterior de la escopia antes de la reconstrucción 3D.

d. Cardioversión eléctrica

La CVE se realizó en pacientes con una correcta anticoagulación, con AVK o ACOD, al menos en las 3 semanas previas al procedimiento. En el caso de pacientes con AVK se realizó una medición del INR semanal en las 3-4 semanas previas. En el caso de INR infraterapéutico ($\text{INR} < 2$) u olvidos en la toma de medicación en caso de los ACOD, la CVE se pospuso hasta completar al menos 3 semanas de anticoagulación

correcta, o bien se realizó un ecocardiograma transesofágico si el procedimiento no admitía cierta demora por la situación clínica del paciente.

La CVE se llevó a cabo en la Unidad de Reanimación, bajo sedación profunda llevada a cabo por un anestesista, y los choques eléctricos fueron administrados por personal adscrito a la Unidad de Arritmias usando un desfibrilador bifásico Medtronic® (Minneapolis, MN, USA). Los choques se administraron con palas o parches, habitualmente en posición paraesternal-apical, con una energía de entre 200 y 360 J en función de las características del paciente, con un máximo de 4 choques por paciente.



Figura 13. Fotografía del desfibrilador Medtronic® empleado en el estudio para la realización de CVE.

e. Seguimiento

Tras la ablación, los pacientes continuaron con el tratamiento antiarrítmico y la anticoagulación oral durante los primeros 3 meses, considerados como el periodo ventana. En la revisión de los 3 meses se realizó un ECG y un Holter de 4-7 días. A los 12 meses se realizó otra revisión con ECG y Holter-ECG de 24 h. Se consideró

recurrencia cualquier arritmia auricular (FA, flutter o taquicardia auricular) de duración ≥ 30 s fuera del periodo ventana. Los pacientes que precisaron de la realización de un nuevo procedimiento de ablación durante el periodo de seguimiento se contabilizaron como recurrencias. Se indicó a los pacientes que acudieran a su centro de salud o urgencias en caso de palpitations para intentar documentar posibles recurrencias, ya que no se disponía de registrador de eventos.

Los pacientes del grupo de CVE se revisaron en consulta de Arritmias a los 3 y a los 12 meses con ECG y Holter de 24 horas.

Tanto en el grupo de ablación como en el de CVE, se realizó una analítica con control de función renal basal, a los 3 y 12 meses, y se obtuvo una muestra de sangre para medir los niveles de BNP, corina y galectina-3 de forma basal y a los 12 meses. En ambos grupos se pasó el test de calidad de vida de forma basal, a los 3 y a los 12 meses.

f. Test de calidad de vida

Los pacientes incluidos en el estudio contestaron al cuestionario de calidad de vida Atrial Fibrillation Quality of Life questionnaire (AF-QoL), diseñado originalmente en castellano y dirigido específicamente a pacientes con FA, este cuestionario ha sido previamente validado en población española²¹². El cuestionario se pasó antes de la ablación o CVE, a los 3 y a los 12 meses. Se adjunta cuestionario en material incluido en anexos.

g. Análisis estadístico

Las variables numéricas se describen como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] en el caso de las variables no normales. Las variables categóricas se describen como frecuencias absolutas y relativas. Para comparar las

posibles diferencias en las variables cualitativas entre los grupos según el tipo de FA y grupos de TFGe, se utilizó el test de la X^2 de Pearson o el test exacto de Fisher cuando no se cumplían las condiciones de aplicabilidad. Para las variables numéricas se utilizó el test de la t de Student y ANOVA para muestras independientes o Mann-Whitney y Kruskal-Wallis en los casos no paramétricos. La normalidad de las variables se estudió con el test de Shapiro-Wilks. Se utilizó el modelo lineal general de medidas repetidas para comparar la evolución de los distintos parámetros en el seguimiento, considerando el tiempo como factor individual y el grupo de comparación (los distintos factores de riesgo cardiovascular, tratamientos, etc.) como factor interindividual. Para la comparación de los parámetros cualitativos en los distintos momentos, se empleó el test de McNemar. Se realizó un modelo de regresión lineal de efectos mixtos para analizar las variables que influyen en la variación de la TFGe, se ajustó por el tiempo, recurrencia y el resto de posibles variables confusoras, y se consideró a los pacientes como efecto aleatorio del modelo. En primer lugar, se ajustó el modelo nulo, al considerar únicamente la variabilidad del paciente (modelo I); en segundo lugar, se ajustó por la variable tiempo (modelo II) y, en tercer lugar, por las demás covariables (modelo III). Se realizó un modelo de regresión logística multivariante para analizar variables relacionadas con la recurrencia a los 12 meses. Se incluyen en el modelo las variables con $p < 0.10$ en el bivalente. El método de selección de variables fue por pasos sucesivos hacia atrás. Para evaluar la capacidad predictiva del modelo se calcula la curva ROC y el área bajo la curva. Para todos los contrastes se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el software SPSS 19.0® (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

4. RESULTADOS

a. Grupo ablación

i. Características basales

Se incluyó a 124 pacientes de un total de 174 a los que se realizó ablación de VVPP durante el periodo de inclusión del estudio. Los motivos de la exclusión de los pacientes fueron: 1 por insuficiencia renal grave (2%; TFGe, 23 ml/min); 5 (10%) por una ablación menos de 6 meses antes; 6 (12%) estaban participando en otro estudio no compatible con el nuestro; 26 (52%) por rechazo del paciente o imposibilidad de seguimiento, y 12 (24%) por imposibilidad en la recogida de biomarcadores. La media de edad fue 55 ± 10 (intervalo, 22-75) años y 86 eran varones (69,4%). Se trató con ablación de VVPP con radiofrecuencia a 98 pacientes (79%) y con crioablación a 26 (21%). Tenían FA paroxística 75 pacientes (60,5%) y FA persistente 49 (39,5%). En 96 pacientes (77,4%) fue el primer procedimiento de ablación y a 28 (22,6%) se les había realizado una ablación anteriormente.

La TFGe basal fue de 90,8 [73,8-90,8] ml/min/1,73 m² y la creatinina basal, 0,88 [0,78-1,03] mg/dl. Los pacientes se dividieron en 3 grupos según su TFGe basal: grupo 1 (67 pacientes, 54%) con TFGe normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²); grupo 2 (48 pacientes, 38,7%) con TFGe ligeramente reducida (60-89 ml/min/1,73 m²), y grupo 3 (9 pacientes, 7,3%) con TFGe moderadamente reducida (30-59 ml/min/1,73 m²). Los 9 pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² no tenían registrado en su historia el antecedente de insuficiencia renal, todos ellos eran hipertensos, 2 de ellos además eran diabéticos y 1 tenía lupus eritematoso sistémico como posibles causas del deterioro de la función renal. No hubo ningún caso de nefropatía por contraste en las 24 h tras la ablación. Las características clínicas, ecocardiográficas y analíticas agrupadas según el tipo de FA y según el grupo de TFGe basal se muestran en las tablas 10 y 11. 2.

	FA paroxística (n=75)	FA persistente (n=49)	Valor P
Características clínicas			
- Edad, años	55±10	55±10	0,822
- Varones, %	64,0	77,6	0,110
- IMC, kg/m ²	29,2±5,1	30,3±4,6	0,248
- Hipertensión, %	45,3	57,1	0,199
- Diabetes mellitus, %	12,0	16,3	0,493
- Hipercolesterolemia, %	42,7	24,5	0,039
- Enfermedad pulmonar, %	16,0	30,6	0,054
- Cardiopatía estructural, %	10,7	18,4	0,223
- CHA2DS2-VASc, %			0,588
0-1	65,4	61,3	
≥2	34,6	38,7	
Tratamiento médico, %			
- IECA/ARA-II	34,7	42,9	0,358
- Betabloqueantes	62,7	81,8	0,024
- Estatinas	30,7	24,5	0,455
- Diuréticos	18,7	34,7	0,044
- Antiarrítmicos	78,7	42,9	<0,001
- Anticoagulantes	57,3	89,8	<0,001
Datos ecocardiográficos			
- FEVI, %	61,4±5,4	59,6±6,1	0,096
- DTDVI, mm	48,9±4,4	50,2±5,6	0,158
- Diámetro AI, mm	41,6±4,8	45,3±4,8	<0,001
Parámetros analíticos			
- Creatinina, mg/dl	0,87 [0,78-1,06]	0,88 [0,78-1,02]	0,941
- TFGe, mL/min/1,73m ²	90,8 [70,9-100,0]	91,1 [76,2-99,2]	0,616
- BNP, pg/ml	32,2 [11,8-80,2]	48,0 [23,6-96,4]	0,091
- Galectina-3, pg/ml	343,5 [274,1-409,3]	338,2 [265,2-424,0]	0,814
- Corina, ng/ml	7,7 [6,2-10,9]	7,4 [4,0-10,1]	0,403

Tabla 10. Características basales del grupo de ablación agrupadas por tipo de fibrilación auricular.

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo;

FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

Los pacientes con FA persistente estaban tratados más frecuentemente con diuréticos, bloqueadores beta y anticoagulantes que aquellos con FA paroxística; además, presentaron un diámetro mayor de AI, mientras que los pacientes con FA paroxística tuvieron con mayor frecuencia hipercolesterolemia y un mayor uso de fármacos antiarrítmicos. No hubo diferencias entre ambos grupos en la TFGe basal, la creatinina basal ni los biomarcadores.

	TFGe 30-59 (n=9)	TFGe 60-89 (n=48)	TFGe \geq 90 (n=67)	P
Características clínicas				
- Edad, años	62 \pm 10	59 \pm 9	52 \pm 9	<0,001
- Varones, %	44,4	62,5	77,6	0,054
- IMC, kg/m ²	33,8 \pm 3,4	29,2 \pm 4,2	29,4 \pm 5,2	0,042
- Hipertensión, %	100	60,4	35,8	<0,001
- Diabetes mellitus, %	22,2	14,6	11,9	0,684
- Hipercolesterolemia, %	33,3	43,8	29,9	0,304
- Enfermedad pulmonar, %	33,3	29,2	14,9	0,129
- Cardiopatía estructural, %	55,6	18,8	4,5	<0,001
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, %				<0,001
0-1	22,2	50,0	79,1	
\geq 2	77,8	50,0	20,9	
- Tipo de FA, %				0,923
Paroxística	66,7	60,4	59,7	
Persistente	33,3	39,6	40,3	

Tratamiento médico, %				
- IECA/ARA-II	88,9	47,9	23,9	<0,001
- Betabloqueantes	66,7	66,7	73,1	0,735
- Estatinas	55,6	27,1	25,4	0,164
- Diuréticos	66,7	29,2	16,4	0,003
- Antiarrítmicos	77,8	62,5	64,2	0,677
- Anticoagulación	100	79,2	59,7	0,010
Datos ecocardiográficos				
- FEVI, %	59,9±5,9	59,4±4,9	61,7±6,0	0,088
- DTDVI, mm	47,3±4,4	49,0±5,1	50,1±4,8	0,226
- Diámetro AI, mm	45,4±4,7	43,2±5,3	42,7±5,1	0,383
Parámetros analíticos				
- Creatinina, mg/dl	1,41±0,19	0,99±0,16	0,81±0,01	<0,001
- TFGe, mL/min/1,73 m ²	45,4 [38,1-52,9]	75,6 [69,2-81,5]	99,3 [94,0-104,7]	<0,001
- BNP, pg/ml	104,0 [64,1-123,0]	51,3 [17,5-97,9]	28,5 [16,9-63,9]	0,027
- Galectina-3, pg/ml	323,8 [296,4-393,8]	334,3 [267,1-390,0]	349,5 [259,6-440,8]	0,739
- Corina, ng/ml	9,3 [7,8-12,4]	7,3 [4,0-10,9]	7,6 [4,4-10,5]	0,296

Tabla 11. Características basales del grupo de ablación agrupadas según TFGe.

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media ± desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

Respecto a los pacientes agrupados por TFGe basal, aquellos con peor TFGe (grupos 2 y 3) tenían más edad, mayor IMC, mayor proporción de HTA y cardiopatía estructural, mayor uso de IECA/ARA-II, diuréticos y anticoagulantes, y mayor concentración de BNP basal.

ii. Resultados ablación

En todos los pacientes se realizó aislamiento circunferencial de VV.PP y el objetivo del aislamiento de todas las venas abordadas se consiguió en 121 pacientes (97,6%). A 9 pacientes (7%) se les realizó un segundo procedimiento de ablación durante el año de seguimiento, que se llevó a cabo con RF en todos los casos. A los 12 meses, 84 pacientes (67,7%) estaban libres de recurrencias, de los que 57 tenían FA paroxística (76% del total de FA paroxística) y 27, FA persistente (55% del total de la muestra inicial de FA persistente) ($p = 0,013$). De los 40 pacientes con recurrencia, en 28 fue en forma de FA paroxística (22,6%), en 8 como FA persistente (6,5%) y en 4 como flutter atípico (3,2%). Las recurrencias se documentaron en 16 pacientes (12,9%) en el ECG realizado durante una asistencia a urgencias, en 20 (16,1%) con ECG o Holter realizados para la revisión en consulta y en 4 (3,3%) de ambas maneras. De los 84 pacientes sin recurrencia a los 12 meses, 11 (13%) estaban tomando fármacos antiarrítmicos al final del seguimiento frente a 25 (62,5%) de los pacientes con recurrencias ($p < 0,0001$). Las diferencias en las características basales según la presencia o ausencia de recurrencias a los 12 meses se detallan en la tabla 12.

	No recurrencia (n=84)	Recurrencia (n=40)	P
Características clínicas			
- Edad, años	55±9	56±11	0,613
- Varones, %	70,2	67,5	0,757
- IMC, kg/m ²	29,6±5,0	29,8±4,6	0,835
- Hipertensión, %	48,8	52,5	0,701
- Diabetes mellitus, %	14,3	12,5	0,787
- Hipercolesterolemia, %	33,3	40,0	0,468
- Enfermedad pulmonar, %	22,6	20,0	0,741
- Cardiopatía estructural, %	10,7	20,0	0,160
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, %			0,362
0-1	66,7	57,5	
≥2	33,3	42,5	
- Tipo de FA, %			0,015
Paroxística	67,9	45,0	
Persistente	32,1	55,0	
Tratamiento médico, %			
- IECA/ARA-II	35,7	40,0	0,756
- Betabloqueantes	72,6	65,0	0,386
- Estatinas	25,0	35,0	0,247
- Diuréticos	25,0	25,0	1,000
- Antiarrítmicos (12 meses)	13,1	62,5	<0,001
- Anticoagulación	65,5	80,0	0,098
Datos ecocardiográficos			
- FEVI, %	60,0±5,3	61,9±6,2	0,080
- DTDVI, mm	49,7±4,7	49,1±4,1	0,563
- Diámetro AI, mm	42,5±5,2	44,2±4,9	0,110
Parámetros analíticos			
- Creatinina, mg/dl	0,84 [0,78-1,03]	0,88 [0,78-1,08]	0,724
- TFGe, mL/min/1,73 m ²	90,8 [75,7-100,0]	90,9 [69,8-100,3]	0,708
- BNP, pg/ml	32,2 [16,4-66,3]	76,6 [25,1-133,1]	0,168
- Galectina-3, pg/ml	334,3 [258,9-412,0]	352,0 [293,9-413,4]	0,280
- Corina, ng/ml	7,3 [4,3-10,1]	8,4 [5,5-11,1]	0,253

Tabla 12. Características basales del grupo de ablación agrupadas según la presencia o no de recurrencias fuera del periodo ventana.

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

iii. Cambios en el filtrado glomerular

Al año de seguimiento y en el total de pacientes, la TFGe se incrementó de 90,8 [77,8-100,0] a 95,6 [84,8-103,3] ml/min/1,73 m² ($p < 0,0001$) y la creatinina se redujo de 0,88 [0,78-1,03] a 0,82 [0,76-0,92] mg/dl ($p < 0,0001$). No hubo diferencias en la mejora de la TFGe en función de que se produjeran recurrencias o no durante el periodo ventana ($p = 0,095$). Hubo diferencias entre la TFGe basal, a los 3 y a los 12 meses. Estas diferencias se debieron al tiempo y a la interacción entre tiempo y grupo (tabla 13).

	Recurrencias no			Recurrencias sí			Valor P		
	Basal	3 meses	12 meses	Basal	3 meses	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
TFGe	88,2 \pm 15,4	90,2 \pm 13,9	93,9 \pm 12,6	86,6 \pm 20,4	92,7 \pm 16,7	87,6 \pm 19,9	0,556	0,026	0,006

Tabla 13. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza, en el grupo de ablación, la TFGe de forma basal, a los 3 y 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias.

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

La TFGe se incrementó de media al final del seguimiento en 2,9 [-2,7 a 11,8] ml/min/1,73 m², con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron recurrencia a los 12 meses y los que no (-1,1 [-6,0 a 8,8] frente a 7,1 [-0,6 a 14,2] ml/min/1,73 m²; p = 0,017). La mejora de la TFGe a los 12 meses fue inversamente proporcional a la TFGe basal, de manera que los pacientes con TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m² fueron los que mayor incremento de la TFGe presentaron (grupo 1, -0,2 [-4,3 a 3,8] ml/min/1,73 m²; grupo 2, 9,1 [0,9 a 21,5] ml/min/1,73 m²; grupo 3, 32,9 [19,4 a 47,6] ml/min/1,73 m²; p = 0,001) (figura 14).

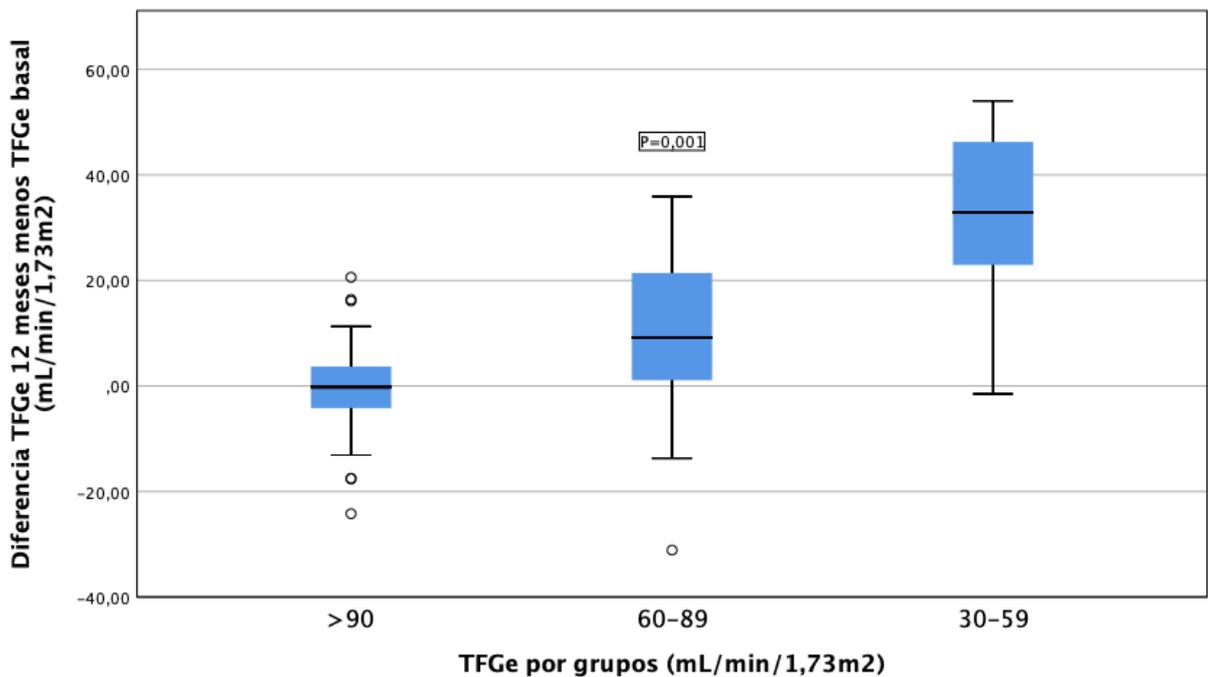


Figura 14. Evolución de la TFGe al año de seguimiento en el grupo de ablación.

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

En los pacientes que no tuvieron recurrencias a los 12 meses, básicamente había un 5% de ellos en el grupo 3 de TFGe y un 41,2% en el grupo 2, mientras que a los 12 meses había 0 y un 30% respectivamente ($p < 0,0001$), frente a los pacientes que sí tuvieron recurrencias, en los que se mantuvo el mismo porcentaje de pacientes en cada grupo a los 12 meses ($p = 0,006$) (figura 15).

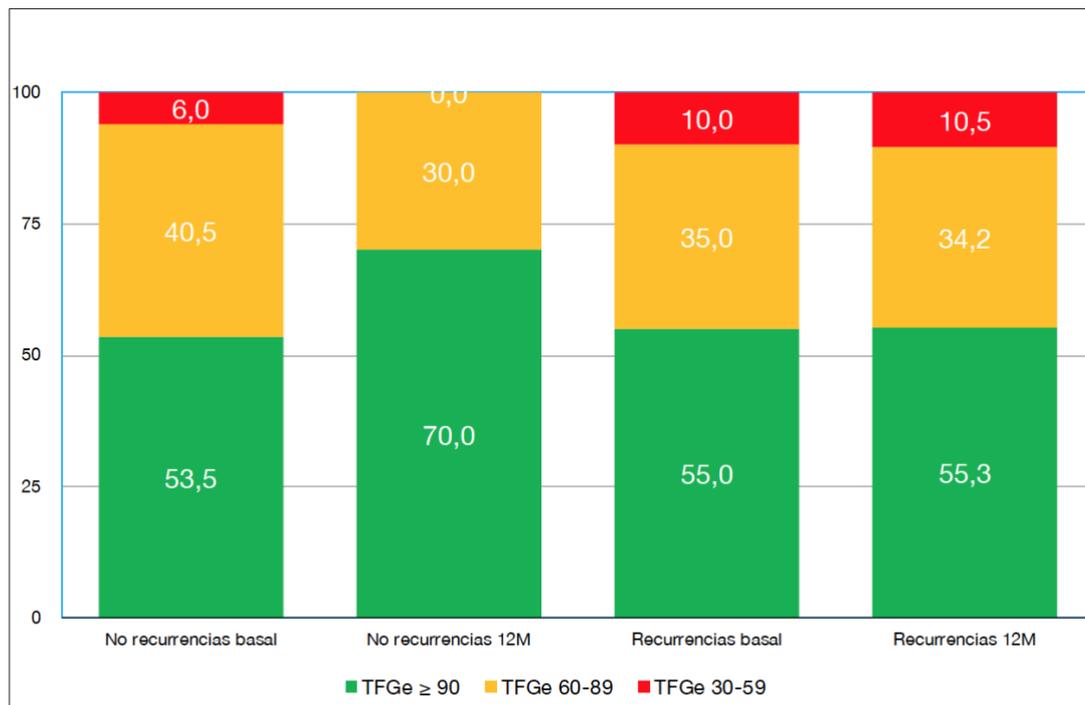


Figura 15. Cambios en el grupo de TFGe en el grupo de ablación según la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Las características clínicas, ecocardiográficas y analíticas fueron similares entre los pacientes en que hubo mejora de la TFGe al final del seguimiento y los que no obtuvieron mejoría, aunque hubo una tendencia a un mayor número de diabéticos, una mejor FEVI, un mayor uso de anticoagulantes y un menor uso de IECA/ARA-II en el grupo sin mejora de la TFGe (tabla 14).

	Mejoría FGe (n=76)	No mejoría FGe (n=43)	P
Características clínicas			
- Edad, años	56±10	54±10	0,282
- Varones, %	71,0	67,4	0,680
- IMC, kg/m ²	29,6±4,5	29,6±5,6	0,984
- Hipertensión, %	48,6	48,8	0,795
- Diabetes mellitus, %	10,5	20,9	0,119
- Hipercolesterolemia, %	34,2	37,2	0,742
- Enfermedad pulmonar, %	21,0	23,2	0,780
- Cardiopatía estructural, %	15,7	11,6	0,533
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, %			0,689
0-1	65,8	60,5	
≥2	34,2	39,5	
- Tipo de FA, %			0,799
Paroxística	60,5	58,1	
Persistente	39,5	41,9	
- Ausencia de recurrencias al año	75,0	53,5	0,016
Tratamiento médico, %			
- IECA/ARA-II	38,1	32,5	0,151
- Betabloqueantes	72,3	67,4	0,571
- Estatinas	26,3	30,2	0,647
- Diuréticos	23,6	25,5	0,817
- Antiarrítmicos (12 meses)	26,3	34,8	0,324
- Anticoagulación	62,7	75,0	0,160
Datos ecocardiográficos			
- FEVI, %	60,0±6,1	62,0±4,7	0,172
- DTDVI, mm	49,2±4,9	50,3±4,9	0,291
- Diámetro AI, mm	42,9±5,1	43,6±5,4	0,511
Parámetros analíticos			
- Creatinina, mg/dl	0,93 [0,82-1,14]	0,81 [0,75-0,88]	<0,0001
- TFGe, mL/min/1,73 m ²	83,6 [69,5-95,5]	97,1 [90,0-105,5]	<0,0001
- BNP, pg/ml	47,8 [17,4-84,9]	74,4±79,9	0,588
- Galectina-3, pg/ml	335,2 [265,6-399,7]	346,6 [265,2-440,3]	0,888
- Corina, ng/ml	7,7 [6,2-10,2]	7,1 [3,9-10,6]	0,277

Tabla 14. Características basales del grupo de ablación agrupadas según la mejoría o no de la TFGe al año de seguimiento.

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

Los pacientes sin recurrencias a los 12 meses presentaron una TFGe basal similar a la de los pacientes que sí las tuvieron (90,8 [75,7-100,0] frente a 90,9 [69,8-100,3] ml/min/1,73 m²; p = 0,708). Tampoco hubo diferencias significativas en las recurrencias según el grupo de TFGe basal (grupo 1 el 32,8%, frente a grupo 2 el 29,2%, frente a grupo 3 el 44,4%; p = 0,660).

iv. Evolución biomarcadores

El BNP se redujo de 47,8 [17,5-85,7] a 32,6 [13,1-69,4] pg/ml al año de seguimiento (p = 0,013); al año no hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin recurrencias en el tiempo ni en la interacción grupo*tiempo (tabla 15 y figura 16). No se encontró relación entre el BNP y ninguna de las otras variables estudiadas.

	Recurrencias no		Recurrencias sí		Valor P		
	Basal	12 meses	Basal	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
BNP	59,8 \pm 60,8	46,2 \pm 54,5	94,1 \pm 97,8	77,6 \pm 93,6	<0,0001	0,168	0,465

Tabla 15. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza en el grupo de ablación, el BNP de forma basal y a los 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias.

BNP: péptido natriurético cerebral.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

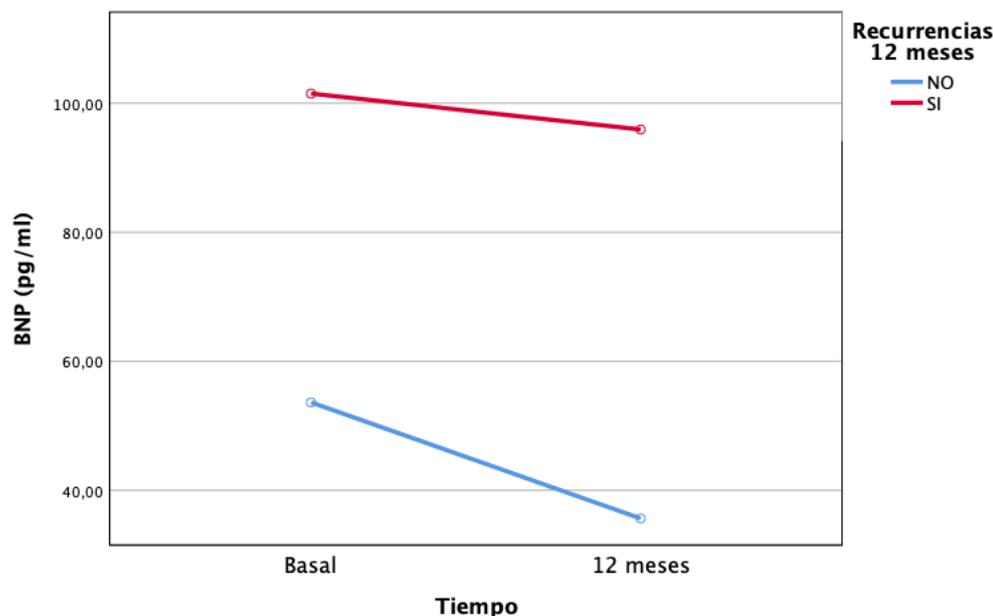


Figura 16. Evolución cifras de BNP en el grupo de ablación al año de seguimiento en función de la existencia o no de recurrencias.

BNP: péptido natriurético cerebral.

Los valores de corina se incrementaron de 7,63 [4,72-10,64] a 10,60 [9,00-12,23] ng/ml a los 12 meses ($p < 0,001$); hubo diferencias en el tiempo según la presencia de recurrencias a los 12 meses, pero sin diferencias en la interacción grupo*tiempo (tabla 16 y figura 17). Los valores de corina a los 12 meses fueron mayores en el grupo de FA persistente que en el grupo de FA paroxística ($p = 0,011$); no hubo diferencias en el resto de las variables estudiadas.

	Recurrencias no		Recurrencias si		Valor P		
	Basal	12 meses	Basal	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
Corina	8,6±7,7	11,7±9,3	11,5±11,3	15,5±16,0	0,138	<0,0001	0,461

Tabla 16. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza en el grupo de ablación, las cifras de corina de forma basal y a los 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

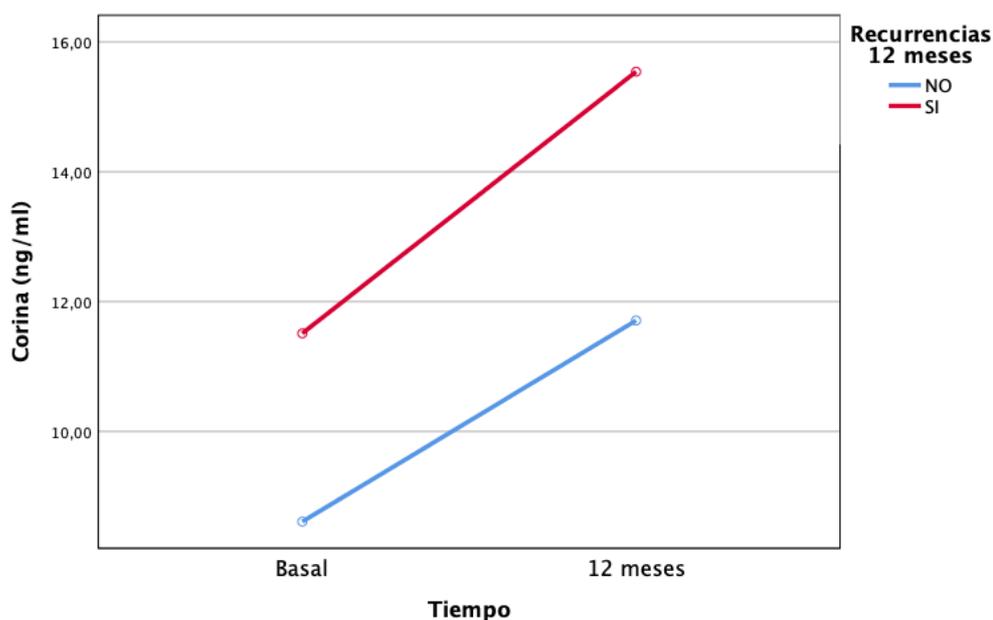


Figura 17. Evolución cifras de corina en el grupo de ablación al año de seguimiento en función de la existencia o no de recurrencias.

Los valores de galectina-3 pasaron de los 343,5 [266,4-411,7] pg/ml en situación basal a 371,7 [310,8-470,5] pg/ml a los 12 meses ($p = 0,025$), sin diferencias según

hubiera recurrencias o no (tabla 17 y figura 18) y sin que se encontrara asociación con ninguna de las demás variables estudiadas.

	Recurrencias no		Recurrencias si		Valor P		
	Basal	12 meses	Basal	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
Galectina-3	365,8±372,4	423,7±256,8	509,2±600,2	559,0±685,5	0,143	0,096	0,899

Tabla 17. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza en el grupo de ablación, las cifras de galectina-3 de forma basal y a los 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias.

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

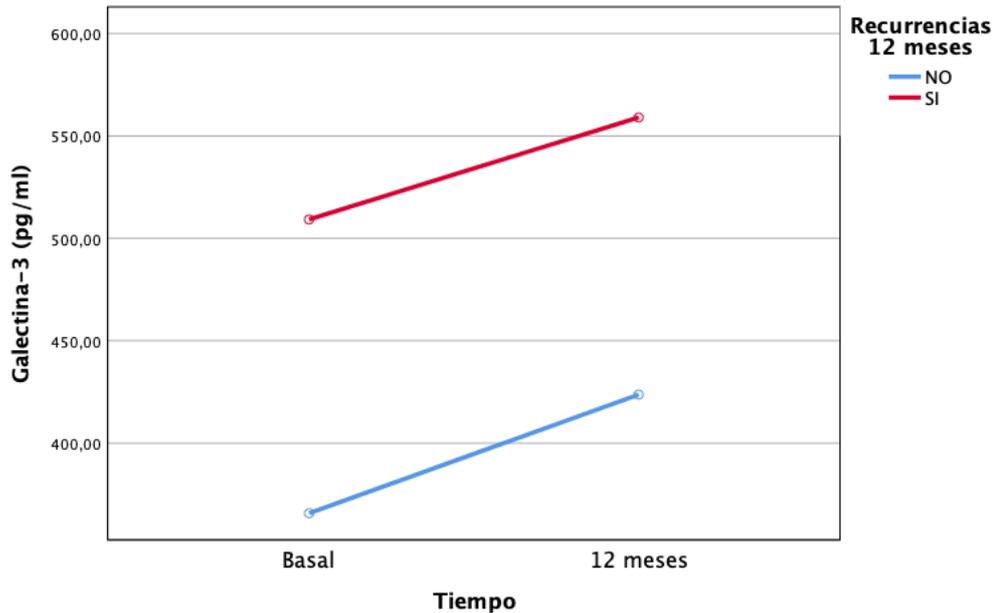


Figura 18. Evolución cifras de galectina-3 en el grupo de ablación al año de seguimiento en función de la existencia o no de recurrencias.

v. Variables asociadas con la mejora de la función renal

El modelo multivariante de efectos mixtos mostró un aumento significativo de la TFGe debido al tiempo, con un aumento en promedio de 2,8 (IC95%, 1,7-4,0) ml/min/1,73 m² en el seguimiento. Los pacientes con recurrencia tuvieron menor TFGe (-1,4; IC95%, -5,4 a 2,5 ml/min/1,73 m²), aunque sin diferencia estadísticamente significativa. El sexo varón se relacionó de forma directa con un aumento de la TFGe de 7,1 (IC95%, 3,0-11,3) ml/min/ 1,73 m²; los pacientes que no tomaban diuréticos mejoraron 6,3 (IC95%, 1,8-10,9) ml/min/1,73 m², mientras que la edad se relacionó de manera inversa, con un empeoramiento de -0,71 (IC95%, -0,9 a -0,5) ml/min/1,73 m² por cada año (tabla 5). Ninguno de los biomarcadores estudiados se asoció con la mejora de la TFGe.

VARIABLES	coef	se	P	IC 95%
Tiempo	2,8	0,6	<0,001	1,7; 4,0
Sexo varón	7,1	2,1	0,001	3,0; 11,3
Edad	-0,7	0,1	<0,001	-0,9; -0,5
No uso de diuréticos	6,3	2,3	0,006	1,8; 10,9
Recurrencias 12 meses	-1,4	2,0	0,478	-5,4; 2,5
Constante	114,3	7,2	<0,001	100,0; 128,4

Tabla 19. Modelo de efectos mixtos para el análisis de las variables que influyen en la evolución de la TFGe en el grupo de ablación.

coef: coeficiente; TFGe: tasa filtrado glomerular estimado; se: error estándar.

vi. Variables asociadas a las recurrencias

Los pacientes con FA persistente tuvieron 2,3 veces más riesgo de recurrencia a los 12 meses respecto a los pacientes con FA paroxística, con una OR 2,3 [0,9-5,7]. Aquellos con FEVI >60 % tuvieron 1,1 veces más riesgo, OR 1,1 [1,0-1,2], así como los que

tenían NYHA basal II o III, OR 4,7[1,9-12,1] (tabla 20). La capacidad predictiva de este modelo es moderada, con un área bajo la curva de 0.775 (figura 19).

Variables	B	Significación	OR	IC 95%
FA persistente	0,843	0,064	2,3	0,9; 5,7
FEVI > 60	0,109	0,011	1,1	1,0; 1,2
NYHA basal II-III	1,557	0,001	4,7	1,9; 12,1
Constante	-8,288	0,003	0,001	

Tabla 20. Modelo de regresión logística multivariante para analizar variables relacionadas con la recurrencia a los 12 meses en el grupo de ablación.

B: parámetro estimado; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; gl: grado de libertad; NYHA: New York Heart Association, OR: odds ratio.

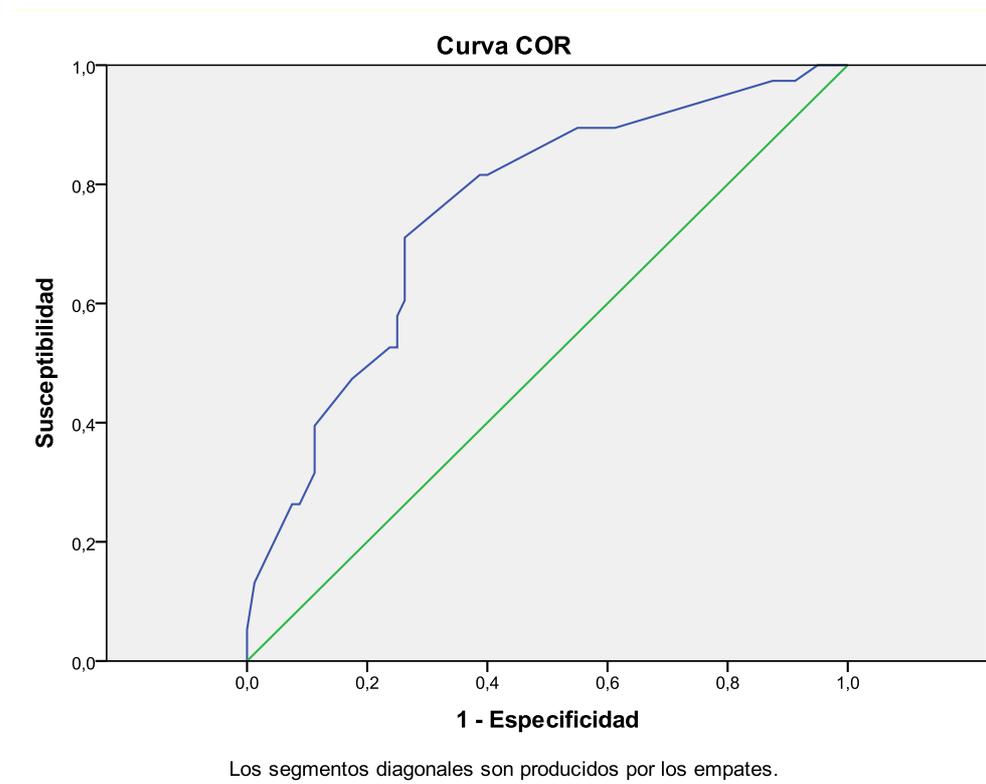


Figura 19. Área bajo la curva de las variables asociadas a las recurrencias a los 12 meses encontradas en el modelo de regresión logística multivariante.

vii. Resultados test de calidad de vida

La puntuación total del test AF-QoL basal fue de 41,23, frente a 45,12 y 47,84 puntos a los 3 y 12 meses de la ablación (P=0,013). En el global de pacientes hubo diferencias significativas en la puntuación de la esfera psicológica y física pero no en la sexual (Figura 20).

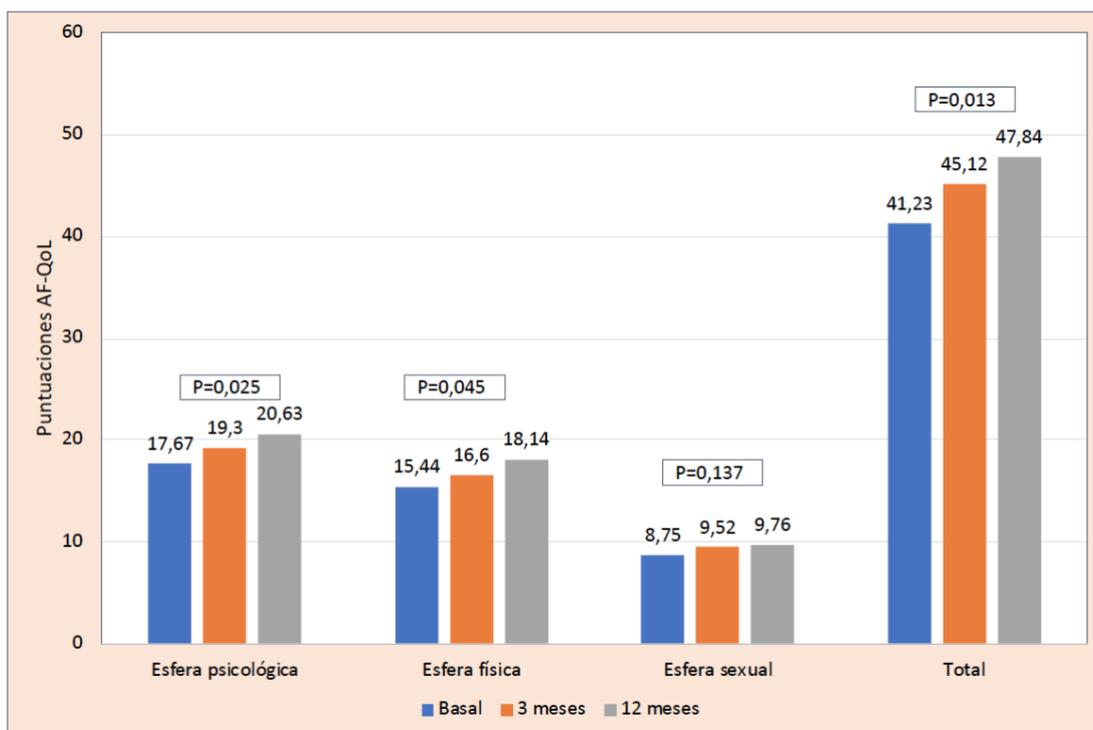


Figura 20. Puntuaciones medias en el AF-QoL basal, 3 y 12 meses tras ablación.

Al dividir a los pacientes en función de la existencia o no de recurrencias arrítmicas a los 12 meses de seguimiento, no hubo diferencias significativas a los 3 meses de la ablación, pero sí a los 12 meses, con mejores puntuaciones en aquellos

pacientes sin recurrencias, tanto en la puntuación global del test como por separado en las tres esferas psíquica, física y sexual (Figura 21).

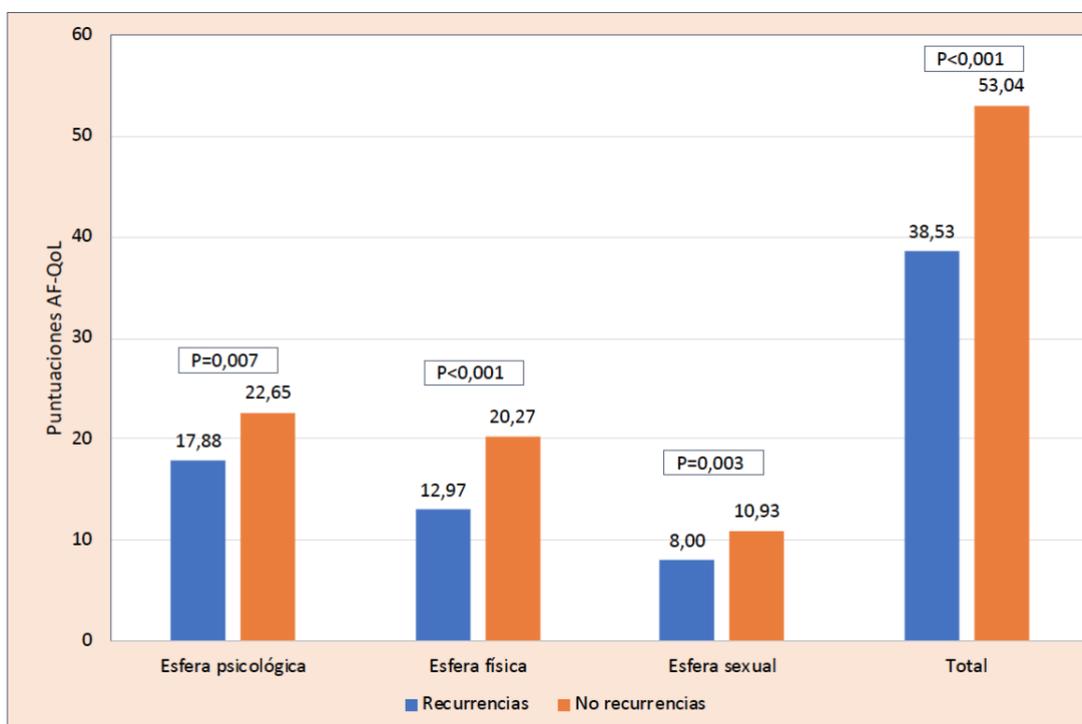


Figura 21. Puntuaciones medias en el AF-QoL del grupo de ablación en función de la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

b. Grupo cardioversión eléctrica

i. Características basales

Se incluyó a 92 pacientes con FA persistente, con una edad media de 64 \pm 11 años (intervalo, 30-84 años), 52 eran varones (56,5%). En 74 pacientes (80,4%) fue la primera CVE y a 18 pacientes (19,6%) ya se les había realizado una CVE con anterioridad. La mediana de tiempo en FA antes de la CVE fue de 4 meses [2-7 meses]. La TFGe basal fue de 86,5 [74,6-97,6] ml/min/1,73 m² y la creatinina basal fue de 0,80 [0.72-0.94] mg/dl. El resto de las características basales se encuentran resumidas en la tabla 21.

n=92	
Características clínicas	
- Edad, años	64±11
- Varones, %	57,0
- IMC, kg/m ²	31,3±5,8
- Hipertensión, %	60,9
- Diabetes mellitus, %	8,7
- Hipercolesterolemia, %	38,0
- Enfermedad pulmonar, %	21,7
- Cardiopatía estructural, %	47,8
- Tiempo en FA (meses)	4 [2-7]
- CHA2DS2-VASc, %	
0-1	37,0
≥2	63,0
Tratamiento médico, %	
- IECA/ARA-II	64,2
- Betabloqueantes	90,2
- Digoxina	14,1
- Estatinas	31,5
- Diuréticos	55,4
- Antiarrítmicos	27,2
- Anticoagulantes	
AVK	64,1
ACOD	35,9
Datos ecocardiográficos	
- FEVI, %	54,6±12,1
- DTDVI, mm	50,6±6,3
- Diámetro AI, mm	44,9±5,2
Parámetros analíticos	
- Creatinina, mg/dl	0,80 [0,72-0,94]
- TFGe, mL/min/1,73m ²	86,5 [74,6-97,6]
- BNP, pg/ml	143,8 [95,7-206,0]
- Galectina-3, pg/ml	328,1 [305,3-480,0]
- Corina, ng/ml	4,4 [3,3-5,6]

Tabla 21. Características basales grupo CVE.

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

Al igual que en el grupo de ablación, los pacientes se dividieron en 3 grupos según su TFGe basal: grupo 1 (38 pacientes, 41,3%) con TFGe normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²); grupo 2 (46 pacientes, 50%) con TFGe ligeramente reducida (60-89 ml/min/1,73 m²), y grupo 3 (8 pacientes, 8,7%) con TFGe moderadamente reducida (30-59 ml/min/1,73 m²).

Los 8 pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² no tenían registrado en su historia el antecedente de insuficiencia renal; todos ellos eran hipertensos como posible causa del deterioro de la función renal. Las características clínicas, ecocardiográficas y analíticas de los pacientes agrupados según el grupo de TFGe basal se muestran en la tabla 22. Los pacientes con peor TFGe (grupos 2 y 3) tenían más edad, menor IMC, mayor proporción de HTA, mayor puntuación en la escala CHA₂DS₂VASc, mayor uso de IECA/ARA-II y diuréticos, y mayor concentración de BNP basal. También tenían una mayor tendencia a ser de sexo femenino y de mayor frecuencia de hipercolesterolemia.

	FGe 30-59 (n=8)	FGe 60-89 (n=46)	FGe ≥ 90 (n=38)	P
Características clínicas				
- Edad, años	73±8	67±11	58±9	<0,001
- Varones, %	50,0	45,7	71,1	0,060
- IMC, kg/m ²	21,8 [21,6- 22,2]	30,3 [27,6- 34,7]	31,1 [28,8- 36,2]	0,023
- Hipertensión, %	100	65,2	47,4	0,015
- Diabetes mellitus, %	0,0	10,9	7,9	0,587
- Hipercolesterolemia, %	75,0	39,1	28,9	0,050
- Enfermedad pulmonar, %	12,5	26,1	18,4	0,560
- Cardiopatía estructural, %	62,5	45,7	47,4	0,677
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, %				<0,001
0-1	0,0	23,9	60,5	
≥2	100,0	76,1	39,5	
Tratamiento médico, %				
- IECA/ARA-II	87,5	73,9	50,0	0,028
- Betabloqueantes	87,5	89,1	92,1	0,869
- Digoxina	25,0	8,7	18,4	0,290
- Estatinas	50,0	35,6	23,7	0,264
- Diuréticos	100	58,7	42,1	0,009
- Antiarrítmicos	12,5	30,4	23,7	0,677
- Tipo anticoagulación				0,383
AVK	87,5	63,0	63,2	
NACO	12,5	37,0	36,8	
Datos ecocardiográficos				
- FEVI, %	60,0 [38,5- 63,7]	60,0 [47,2- 65,0]	60,0 [45,0- 65,0]	0,907
- DTDVI, mm	49,0±8,8	50,9±4,9	50,7±7,0	0,774
- Diámetro AI, mm	46,9±6,4	44,4±5,5	45,1±4,7	0,526
Parámetros analíticos				
- Creatinina, mg/dl	1,28±0,23	0,88±0,17	0,73±0,08	<0,001
- TFGe, mL/min/1,73 m ²	50,3±7,4	78,6±9,0	100,1±8,1	<0,001
- BNP, pg/ml	266,9[147,9- 329,3]	161,0 [104,9- 212,9]	122,5 [75,5- 167,7]	0,001
- Galectina-3, pg/ml	402,1±142,8	522,1±401,0	428,2±258,9	0,458
- Corina, ng/ml	4,5±1,7	6,5±6,0	5,2±3,4	0,452

Tabla 22. Características basales grupo de CVE agrupadas según el grupo de TFGe.

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

ii. Resultados CVE

A 18 pacientes (19,6%) ya se les había realizado con anterioridad otra CVE. A 4 pacientes (4,3%) se les había realizado una ablación previa, en 2 pacientes de VVPP y en otros 2 de istmo cavotricuspidé. Se perdieron 12 pacientes en el seguimiento de los 3 meses y 8 en el de los 12 meses. De los pacientes que sí acudieron a revisión, 37 (46,5%) estaban libres de recurrencias a los 3 meses y 33 (39,3%) a los 12 meses. Todos ellos recurrieron en forma de FA persistente excepto uno que recurrió como FA paroxística. De los 37 pacientes sin recurrencia a los 3 meses, 10 (27,0%) estaban tomando FAA frente a 27 (73,0%) que no los tomaban ($p=0,698$). De los 33 pacientes sin recurrencias a los 12 meses, 12 (36,4%) estaban tomando FAA al final del seguimiento frente a 21 (63,6%) que no los tomaban ($p=0,138$). Las características basales de los pacientes agrupados en función de la presencia o ausencia de recurrencias se detallan en la tabla 23; cabe destacar que los pacientes con mayor diámetro de AI recurrieron con más frecuencia y que hubo una tendencia a mayor edad y una menor proporción de enfermedad pulmonar en el grupo con recurrencias. No hubo ninguna complicación derivada de la CVE.

	No recurrencia (n=33)	Recurrencia (n=51)	P
Características clínicas			
- Edad, años	62±10	66±10	0,067
- Varones, %	54,5	58,8	0,699
- IMC, kg/m ²	31,8±5,0	31,4±6,3	0,802
- Hipertensión, %	63,6	62,7	0,934
- Diabetes mellitus, %	9,1	5,9	0,577
- Hipercolesterolemia, %	36,4	35,3	0,920
- Enfermedad pulmonar, %	33,3	17,6	0,099
- Cardiopatía estructural, %	48,5	43,1	0,631
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, %			0,517
0-1	39,4	35,3	
≥2	60,6	64,7	
- Tiempo evolución FA (meses)	4 [2-7]	5 [3-8]	0,258
Tratamiento médico, %			
- IECA/ARA-II	57,6	66,7	0,399
- Betabloqueantes	93,9	88,8	0,384
- Estatinas	31,3	31,4	0,991
- Diuréticos	54,5	52,9	0,886
- Antiarrítmicos	36,3	21,6	0,138
Datos ecocardiográficos			
- FEVI, %	60,0 [47,0-65,0]	60,0 [45,0-65,0]	0,960
- DTDVI, mm	50,3±5,6	50,7±4,9	0,829
- Diámetro AI, mm	42,9±4,6	45,52±4,8	0,032
Parámetros analíticos			
- Creatinina, mg/dl	0,81 [0,74-0,92]	0,79 [0,69-0,89]	0,275
- TFG _e , mL/min/1,73 m ²	86,5±15,4	85,8±17,8	0,846
- BNP, pg/ml	55,5 [22,0-105,5]	165,2 [104,2-235,7]	<0,0001
- Galectina-3, pg/ml	352,3 [320,9-544,6]	348,7 [292,3-476,1]	0,534
- Corina, ng/ml	4,7 [3,8-6,2]	4,1 [3,1-5,5]	0,756

Tabla 23. Características basales del grupo de CVE agrupadas según la presencia o no de recurrencias a los 12 meses.

AI: aurícula izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; TFGe: tasa filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

En cuanto a los biomarcadores, los pacientes con recurrencias presentaron unas cifras mayores de BNP basalmente (165,2 [104,2-235,7] pg/ml) frente a aquellos que no tuvieron recurrencias (55,5 [22,0-105,5] pg/ml) ($p < 0,0001$). No se encontró relación entre las cifras de galectina-3 ni de corina y las recurrencias.

Durante el seguimiento un paciente fue éxitus por sepsis de origen respiratorio, 6 pacientes precisaron una nueva CVE, 3 pacientes fueron sometidos a ablación de VVPP (dos más estaban en lista de espera de ablación) y un paciente precisó ablación del nodo aurículo-ventricular más implante de marcapasos.

iii. Cambios en el filtrado glomerular

Al año de seguimiento y en el total de pacientes, la TFGe se redujo de 86,5 [74,6-97,6] a 84,5 [71,7-95,1] ml/min/1,73 m² ($p = 0,002$) y la creatinina aumentó de 0,80 [0,72-0,94] mg/dl a 0,83 [0,74-0,97] mg/dl ($p = 0,005$). No hubo diferencias en la TFGe basal en función de que se produjeran o no recurrencias a los 3 y a los 12 meses (Tabla 24).

	Recurrencias no			Recurrencias si			Valor P		
	Basal	3 meses	12 meses	Basal	3 meses	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
TFGe	86,3 \pm 16,3	83,0 \pm 17,1	86,1 \pm 14,8	83,7 \pm 17,9	82,6 \pm 15,0	81,1 \pm 17,6	0,491	0,143	0,154

Tabla 24. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza, en el grupo de CVE, la TFGe de forma basal, a los 3 y 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

CVE: cardioversión eléctrica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

La TFGe se redujo de media al final del seguimiento en -3,0 [-9,6 a 2,5] ml/min/1,73 m², sin diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron recurrencia a los 12 meses y los que no (-2,9 [-9,7 a 2,8] frente a -2,0 [-6,7 a 2,7] ml/min/1,73 m²; p = 0,387). Tampoco hubo diferencias en la TFGe según del grupo de TFGe del que se partiera, (grupo 1, -5,9 [-10,3 a -0,6] ml/min/1,73 m²; grupo 2, -2,2 [-8,4 a 8,0] ml/min/1,73 m²; grupo 3, 1,6 [-11,0 a 6,9] ml/min/1,73 m²; p = 0,121) (figura 22).

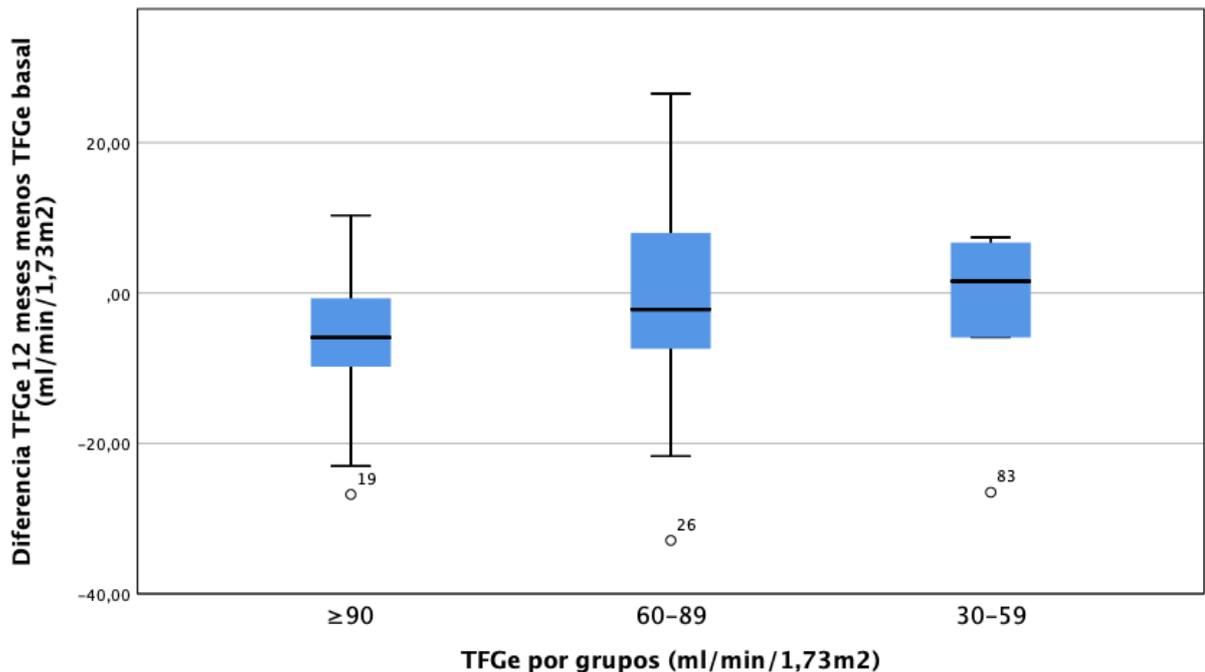


Figura 22. Evolución de la TFGe en el grupo de CVE al año de seguimiento en función de la TFGe basal por grupos.

CVE: cardioversión eléctrica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

En los pacientes que no tuvieron recurrencias a los 12 meses, básicamente había un 3% de ellos en el grupo 3 de TFGe, un 48,5% en el grupo 2 y un 48,5% en el grupo 1; y se mantuvo el mismo porcentaje de pacientes en cada grupo a los 12 meses ($p = 1,000$). En los pacientes que sí tuvieron recurrencias, se pasó de un 9,8 a un 11,8% de pacientes en el grupo 3, de un 49,0 a un 52,9% en el grupo 2, y de un 41,2 a un 33,3% en el grupo 1 ($p = 0,445$) (figura 23).

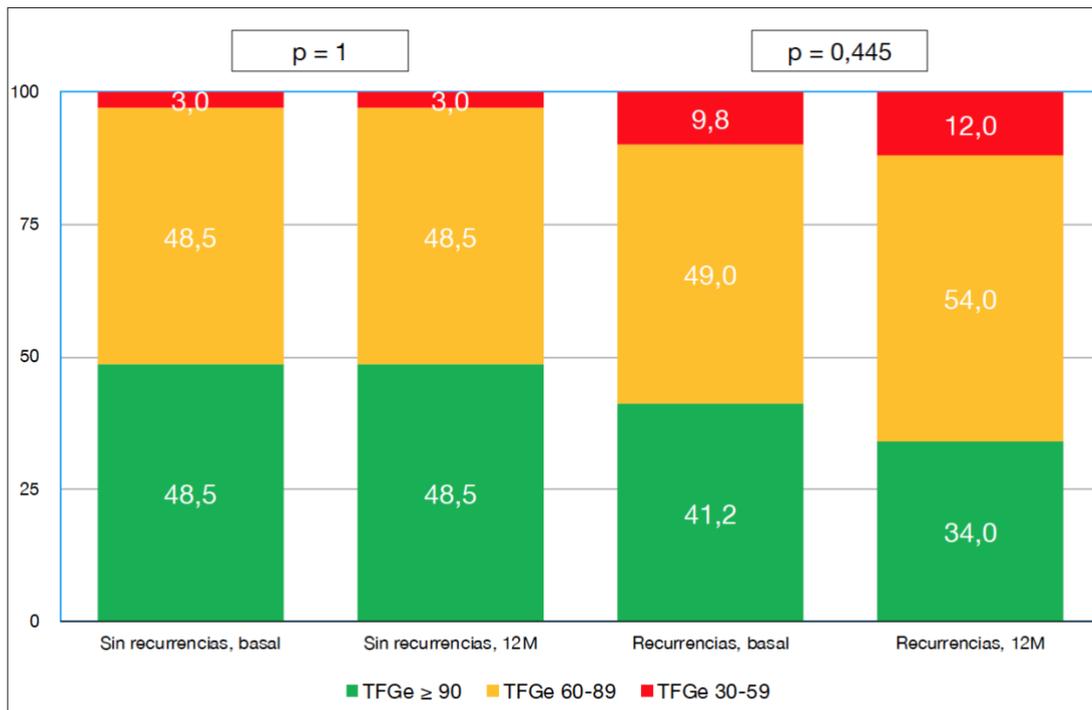


Figura 23. Cambios en el grupo de TFGe según la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

	Mejoría FGe (n=27)	No mejoría FGe (n=58)	P
Características clínicas			
- Edad, años	66±8	63±12	0,558
- Varones, %	51,9	58,6	0,842
- IMC, kg/m ²	31,1 [28,9-33,0]	30,6 [26,8-35,6]	0,786
- Hipertensión, %	70,4	56,9	0,235
- Diabetes mellitus, %	3,7	10,3	0,282
- Hipercolesterolemia, %	33,3	37,9	0,682
- Enfermedad pulmonar, %	25,9	22,4	0,722
- Cardiopatía estructural, %	44,4	44,8	0,974
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, %			0,598
0-1	25,9	43,1	
≥2	74,1	56,9	
- Ausencia de recurrencias al año	44,4	37,5	0,545
- Tiempo evolución FA (meses)	4 [2-5]	5 [3-8]	0,154
Tratamiento médico, %			
- IECA/ARA-II	70,4	58,6	0,298
- Betabloqueantes	86,2	96,3	0,261
- Estatinas	34,6	31,0	0,745
- Diuréticos	63,0	50,0	0,264
- Antiarrítmicos	25,9	27,6	0,873
Datos ecocardiográficos			
- FEVI, %	55,0 [43,0-65,0]	60,0 [50,0-65,0]	0,358
- DTDVI, mm	51,2±7,2	50,0±5,4	0,520
- Diámetro AI, mm	43,3±5,3	45,0±4,6	0,180
Parámetros analíticos			
- Creatinina, mg/dl	0,89 [0,77-1,09]	0,76 [0,68-0,84]	<0,0001
- TFGe, mL/min/1,73 m ²	76,1±15,4	90,5±15,3	<0,0001
- BNP, pg/ml	149,6 [114,9-214,9]	135,2 [91,9-198,0]	0,080
- Galectina-3, pg/ml	460,3±290,9	463,4±340,8	0,972
- Corina, ng/ml	4,0 [3,2-5,5]	4,5 [3,3-5,6]	0,623

Tabla 25. Características basales del grupo de CVE agrupadas según la mejoría o no de la TFGe al año de seguimiento.

AI: aurícula izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; TFGe: tasa filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables no normales.

Las características clínicas, ecocardiográficas y analíticas fueron similares entre los pacientes en los que hubo mejora de la TFGe al final del seguimiento y los que no obtuvieron mejoría, aunque en el grupo de mejoría hubo una tendencia a una menor duración del tiempo en FA (meses), un menor diámetro de AI y unas cifras más elevadas de BNP. Los pacientes con mejoría de la TFGe partían de unas cifras de creatinina mayores y una TFGe menor basalmente (tabla 25).

iv. Evolución biomarcadores

El BNP se redujo de 143,8 [95,7-206,0] a 123,6 [56,3-211,7] pg/ml al año de seguimiento ($p = 0,256$), con diferencias significativas entre los pacientes con y sin recurrencias en el tiempo y en la interacción grupo*tiempo (tabla 26 y figura 24). No se encontró relación entre el BNP y ninguna de las otras variables estudiadas.

	Recurrencias no		Recurrencias si		Valor P		
	Basal	12 meses	Basal	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
BNP	225,5 \pm 248,1	78,5 \pm 93,8	151,8 \pm 76,5	204,3 \pm 177,9	0,443	0,023	<0,0001

Tabla 26. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza en el grupo de CVE, el BNP de forma basal y a los 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

BNP: péptido natriurético cerebral.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

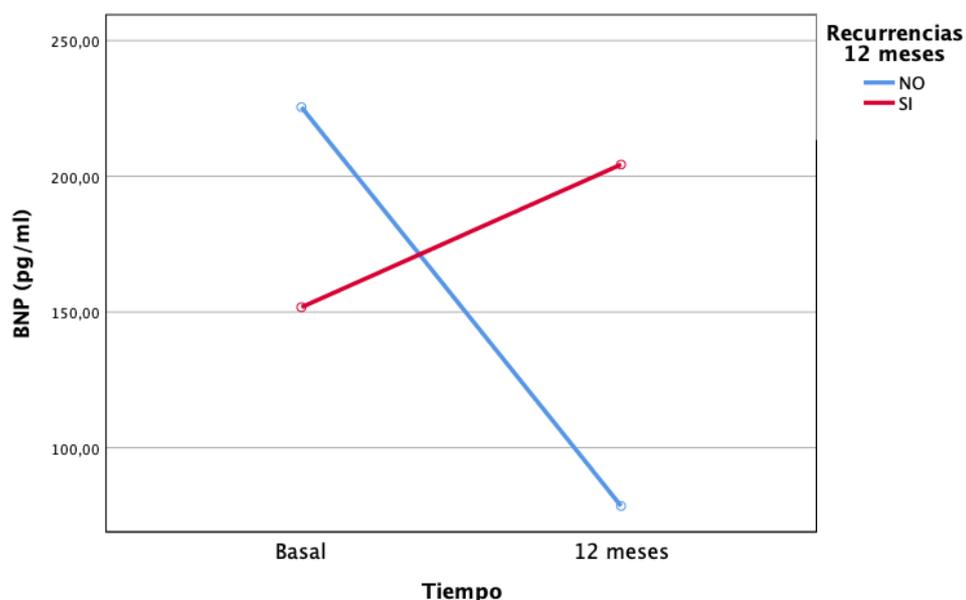


Figura 24. Evolución cifras de BNP en el grupo de CVE al año de seguimiento en función de la existencia o no de recurrencias.

BNP: péptido natriurético cerebral.

Los valores de corina se incrementaron de 4,4 [3,3-5,6] a 6,5 [5,1-11,0] ng/ml a los 12 meses ($p = 0,004$), con un mayor incremento en el tiempo en el grupo sin recurrencias, aunque sin que existiesen diferencias en la interacción grupo*tiempo (tabla 27 y figura 25). Los pacientes en tratamiento con IECA/ARA-II tuvieron una mayor mejoría en las cifras de corina ($p = 0,015$ para el tiempo y $p = 0,029$ para la interacción grupo*tiempo). No hubo diferencias en el resto de las variables estudiadas.

	Recurrencias no		Recurrencias si		Valor P		
	Basal	12 meses	Basal	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
Corina	6,7±4,9	9,6±5,1	5,3±4,3	8,5±5,7	0,156	0,008	0,877

Tabla 27. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza, en el grupo de CVE, la corina de forma basal y a los 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

CVE: cardioversión eléctrica.

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

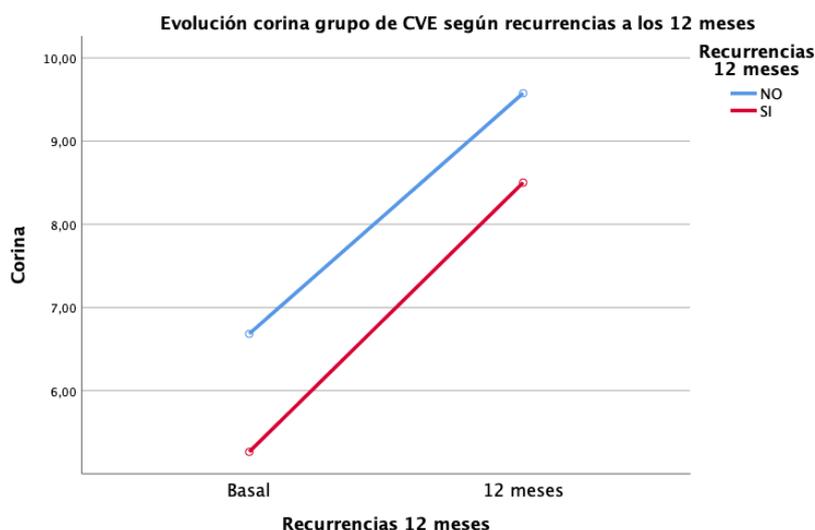


Figura 25. Evolución cifras de corina en el grupo de CVE al año de seguimiento en función de la existencia o no de recurrencias.

CVE: cardioversión eléctrica.

Los valores de galectina-3 pasaron de los 352,3 [305,3-480,0] pg/ml en situación basal a 394,4 [291,8-658,3] pg/ml a los 12 meses ($p = 0,588$), no hubo relación con las

recurrencias a los 12 meses (tabla 28 y figura 26) ni con ninguna de las demás variables estudiadas.

	Recurrencias no		Recurrencias si		Valor P		
	Basal	12 meses	Basal	12 meses	Grupo	Tiempo	Grupo x tiempo
Galectina-3	517,5±353,0	476,4±340,7	436,9±301,7	514,0±372,2	0,752	0,789	0,382

Tabla 28. Modelo lineal general de medidas repetidas que analiza, en el grupo de CVE, la galectina-3 de forma basal y a los 12 meses en función de la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

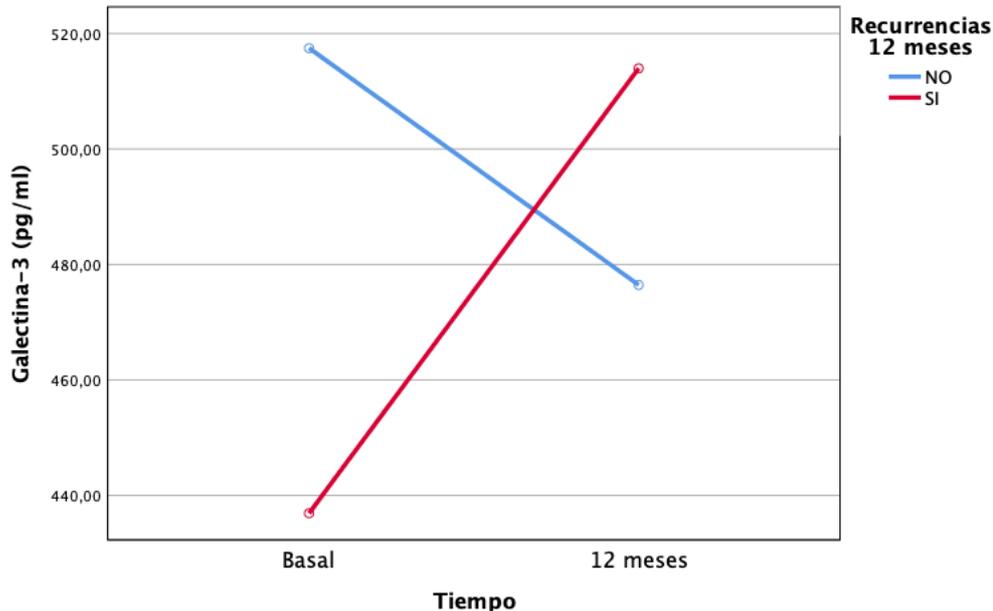


Figura 26. Evolución cifras de galectina-3 en el grupo de CVE al año de seguimiento en función de la existencia o no de recurrencias.

v. Variables asociadas con la mejora de la función renal

En el grupo de CVE se produjo un descenso en el tiempo de la TFGe estadísticamente no significativa. El sexo femenino se asoció con un promedio de 14,7 unidades menos de TFGe que los hombres, a igualdad del resto de variables. A medida que aumenta la edad, la TFGe disminuye un promedio de 0,7 unidades. A medida que aumenta el IMC, la TFGe disminuye 0,1 unidades. Los pacientes con dislipemia tienen un promedio de 2,0 menos de TFGe.

VARIABLES	coef	se	P	IC 95%
Tiempo	0,0	0,1	0,904	-0,4; 0,5
Sexo femenino	-14,7	1,0	0,0001	-16,6; -12,7
Edad	-0,7	0,1	<0,0001	-0,8; -0,6
IMC	-0,1	0,1	0,095	-0,3; 0,0
Dislipemia	-2,0	0,9	0,027	-3,7; -0,2
Constante	194,1	4,6	<0,0001	185,1; 203,2

Tabla 29. Modelo de efectos mixtos para el análisis de las variables que influyen en la evolución de la TFGe en el grupo de CVE.

coef: coeficiente; TFGe: tasa filtrado glomerular estimado; se: error estándar.

vi. Variables asociadas con las recurrencias

La edad y el tamaño de la AI son factores de riesgo para las recurrencias (OR 1,062 [1,007-1,121] y 1,150 [1,020-1,296]), y la enfermedad pulmonar actúa como factor protector (OR 0,285 [0,085-0,955]) (tabla 30). La capacidad predictiva de este modelo es moderada, con un área bajo la curva de 0,747 (figura 27).

Variabes	B	Significación	OR	IC 95%
Edad	0,60	0,027	1,062	1,007; 1,121
AI	0,140	0,022	1,150	1,020; 1,296
Enfermedad pulmonar	-1,255	0,042	0,285	0,085; 0,955
Constante	-9,220	0,007	0,001	

Tabla 30. Modelo de regresión logística multivariante para analizar variables relacionadas con la recurrencia a los 12 meses en el grupo de CVE.

AI: aurícula izquierda; B: parámetro estimado; CVE: cardioversión eléctrica; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

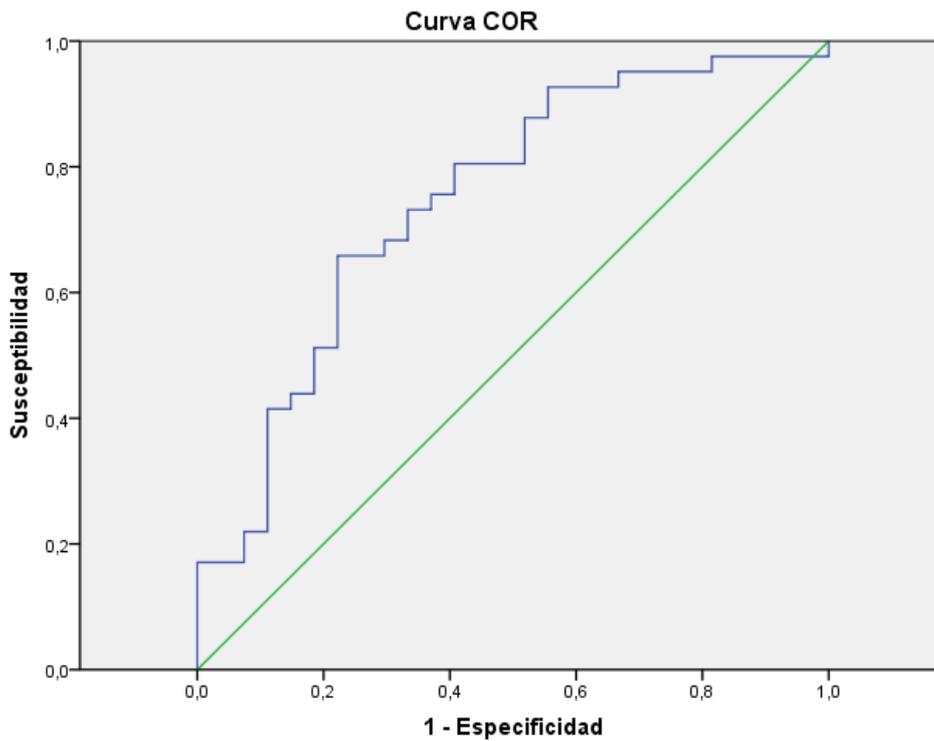


Figura 27. Área bajo la curva de las variables asociadas a las recurrencias a los 12 meses tras CVE encontradas en el modelo regresión logística multivariante.

CVE: cardioversión eléctrica.

vii. Resultados test de calidad de vida

La puntuación total del test AF-QoL total basal fue de 44,78, frente a 43,82 y 43,37 puntos a los 3 y 12 meses de la CVE (P=0,835). En el global de pacientes no hubo diferencias significativas en la esfera psicológica (0,963), física (0,983) ni sexual (0,058) en los diferentes tiempos (basal, 3 y 12 meses) (figura 27).

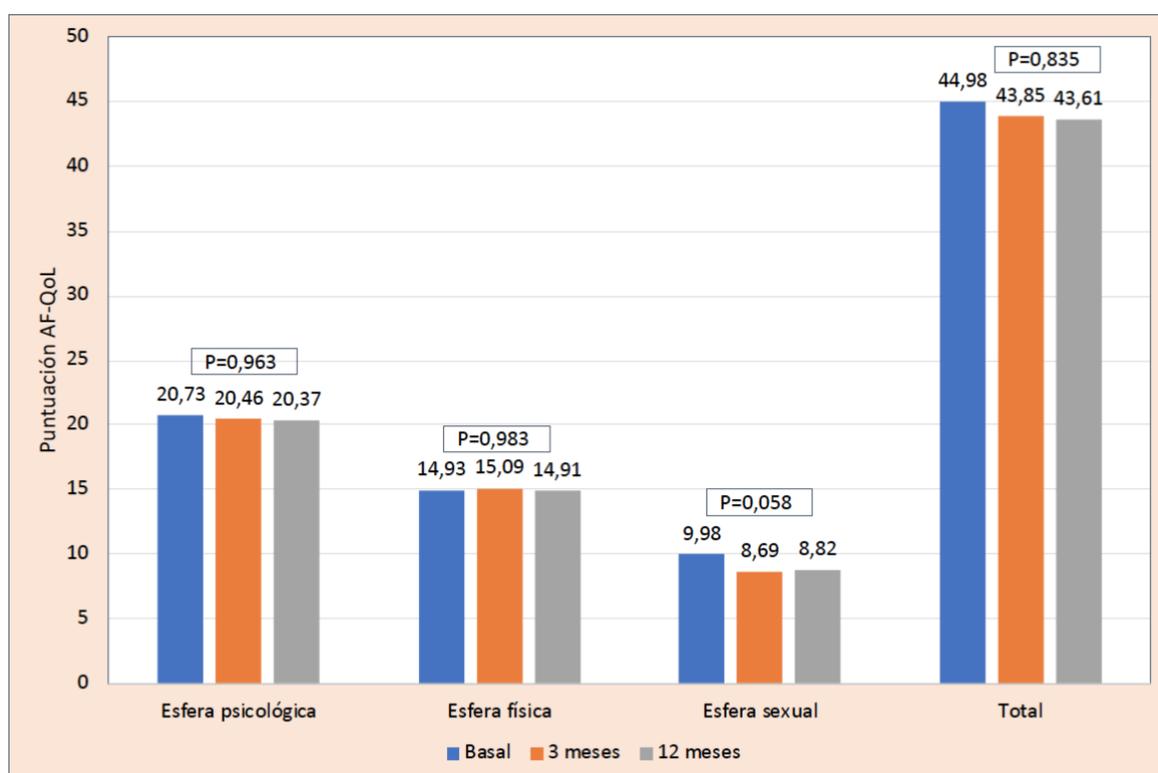


Figura 27. Puntuaciones medias en el AF-QoL basal, 3 y 12 meses tras CVE.

CVE: cardioversión eléctrica.

Al dividir a los pacientes en función de la existencia o no de recurrencias arrítmicas a los 12 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas en la puntuación total del test ni en ninguna de las 3 esferas (Figura 28).

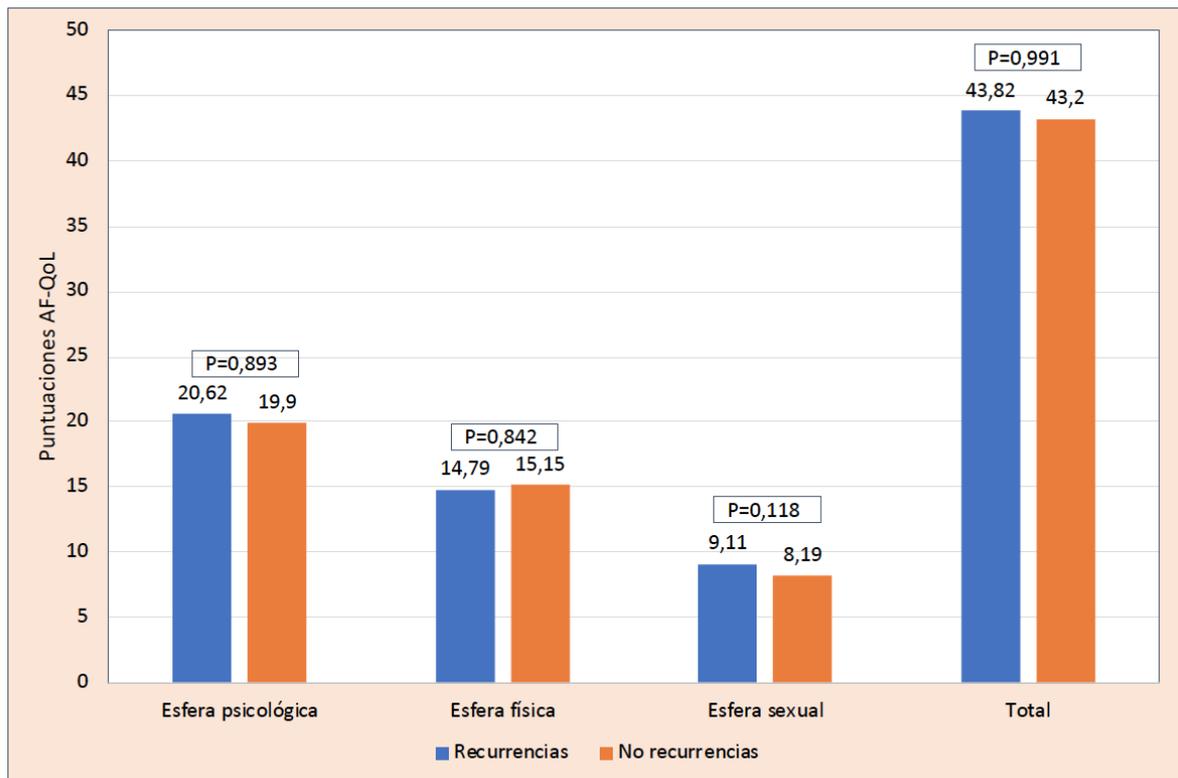


Figura 28. Puntuaciones medias en el AF-QoL del grupo de CVE en función de la existencia o no de recurrencias a los 12 meses.

CVE: cardioversión eléctrica.

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observa en los pacientes tratados mediante ablación de VVPP una mejoría de la función renal medida mediante la TFGe. De estos pacientes, aquellos sin recurrencias fuera del periodo ventana tuvieron mejor TFGe que los que sí las tuvieron, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa en el modelo multivariante. Este resultado es similar al encontrado en estudios previos^{195,196,198}. En el trabajo llevado a cabo por Kornej y cols.¹⁹⁷, no se observó una mejora de la TFGe tras la ablación, pero sí se encontró que los pacientes con recurrencias tenían una mayor probabilidad de que tuvieran peor TFGe al final del seguimiento. Sin embargo, en el grupo de CVE se observó un empeoramiento de la TFGe al año de seguimiento, sin diferencias en función de la existencia de recurrencias, aunque hubo una tendencia a que la TFGe se mantuviera estable en el tiempo en los pacientes sin recurrencias a los 12 meses y de que empeorase en los pacientes con recurrencias. Por tanto, nuestro estudio no confirma los hallazgos encontrados por Schmidt y cols.²²⁶: en este trabajo se observó una mejora de la TFGe en los pacientes sin recurrencias al año, y un empeoramiento en pacientes con recurrencias. El hecho de que la TFGe mejore en el grupo de ablación y no mejore, e incluso empeore en el grupo de CVE, puede ser debido a la mayor tasa de recurrencias en este último grupo (67,7% de los pacientes libres de recurrencias al año en el grupo de ablación frente al 39,3% en el grupo de CVE) que impediría demostrar diferencias significativas en los pacientes con y sin recurrencias. Estos datos apoyan la relación causal, beneficiosa, entre conseguir mantener el ritmo sinusal mediante ablación de VVPP y una mejoría de la función renal.

Al igual que en los trabajos de Takahashi y cols.¹⁹⁵ y Navaravong y cols.¹⁹⁶, en nuestro estudio se observó que en el grupo de ablación, la mejora de la TFGe al año de seguimiento es inversamente proporcional a la TFGe basal del paciente, con un

mayor incremento en los pacientes que partían del cuartil de TFGe más bajo. Esta asociación es relevante, ya que en la práctica clínica habitual aporta un mayor beneficio clínico el mejorar la TFGe de los pacientes que parten de una TFGe deteriorada que mejorarlo en aquellos otros que presenten una TFGe normal. Según la guía de prevención cardiovascular²²⁷, tener una enfermedad renal crónica moderada (TFGe, 30-59 ml/min/1,73 m²) o grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) supone estar incluido en una categoría de riesgo cardiovascular alto o muy alto respectivamente. Por lo tanto, a los pacientes que en nuestro estudio pasaron de una TFGe basal de 30-59 ml/min/1,73 m² a una TFGe > 60 ml/min/1,73 m², se les modificó esta categoría de riesgo cardiovascular alto. Este beneficio no se encontró en los pacientes del grupo de CVE, en los que no hubo mejoría de la TFGe en función del grupo de TFGe basal del que partieran, aunque hubo una tendencia a un empeoramiento de la TFGe en los pacientes con recurrencias, y a que se mantuviera estable en aquéllos sin recurrencias.

En pacientes con ablación de FA, ni en nuestro trabajo, ni en los de Takahashi y cols.¹⁹⁵ y Navaravong y cols.¹⁹⁶ se incluyeron a pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m², y en el de Kornej y cols.¹⁹⁷ tan solo se incluyeron a 6 pacientes de este grupo (el 0,5% de la población estudiada), por lo que sería interesante realizar estudios dirigidos específicamente a esta población, vista la mayor mejoría observada en pacientes con menor TFGe. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, aunque nuestro estudio y el de Navaravong y cols.¹⁹⁶ no encontraron relación entre una peor función renal basal y una mayor tasa de recurrencias, otros autores sí han descrito esta relación^{197,227-231}. Con respecto al grupo de CVE nuestro estudio tampoco encontró una mayor tasa de recurrencias en pacientes con peor TFGe, como sí hallaron Schmidt y cols.^{193,226}.

En el análisis multivariante, tanto en los pacientes tratados con ablación de VVPP como de CVE, se encontró que los pacientes varones tenían mejor TFGe y los de

más edad, peor TFG_e, en posible relación con que ambas variables están incluidas en el cálculo de la fórmula CKD-EPI, de tal forma que sería difícil estimar si la relación encontrada seguiría siendo tal si no estuvieran incluidas en dicha fórmula. En el grupo de ablación, los pacientes en tratamiento con diuréticos presentaron peor TFG_e, probablemente porque son pacientes con peor grado funcional, HTA de más difícil control o por el propio efecto del diurético en la función renal. En el grupo de CVE encontramos que los pacientes con mayor IMC presentaron una peor TFG_e en el seguimiento, la obesidad predispone a la nefropatía diabética, a la nefrosclerosis secundaria a HTA y produce cambios hemodinámicos asociados al desarrollo de ERC.

El objetivo principal para indicar a un paciente una ablación de FA es la mejoría de los síntomas y, por lo tanto, de la calidad de vida; otros objetivos potenciales son la supresión de fármacos antiarrítmicos en caso de ablación exitosa o la mejoría de la función ventricular de los pacientes con taquicardiomiopatía. A la luz de nuestros datos, la mejoría de la función renal se podría considerar otro posible beneficio de la ablación, aunque son necesarios estudios más amplios para confirmar dicha mejoría. El efecto de la CVE sobre la mejora de la función renal es más controvertido, probablemente por la alta tasa de recurrencias y el escaso porcentaje de pacientes que permanecen libres de arritmias a los 12 meses de seguimiento. Ello impide demostrar la mejoría de la función renal achacable al mantenimiento del ritmo sinusal observado en el grupo sometido a ablación. Tan solo se han publicado hasta la fecha los estudios de Schmidt y cols.^{193,226}, y ofrecen resultados contradictorios con el nuestro, de manera que con los datos disponibles no es posible recomendar la CVE como método para mejorar la función renal.

Analizando las causas de las recurrencias de FA, el análisis multivariante del grupo de ablación demostró que la presencia de FA persistente se asocia con la

aparición de recurrencias al año de seguimiento; en el meta-análisis llevado a cabo por Balk y cols. ésta fue la única variable asociada a las recurrencias ²³². En el análisis multivariante, las variables asociadas a la aparición de recurrencias en el grupo de CVE fueron la edad y el mayor tamaño de AI. La edad no tiene un efecto en la tasa de éxito aguda tras CVE, pero al año de seguimiento se ha observado que los pacientes más jóvenes tienen más posibilidad de mantenerse en ritmo sinusal²³³, también acorde con nuestros resultados múltiples estudios han relacionado la presencia de dilatación auricular con la presencia de recurrencias tras CVE²³³⁻²³⁶, esta asociación se explica porque a mayor tamaño auricular generalmente existe un mayor remodelado auricular y fibrosis que con frecuencia son ya irreversibles. Otros factores asociados en la literatura con la presencia de recurrencias como la duración de la FA o la ausencia de fármacos antiarrítmicos, no se han encontrado como predictores en nuestro estudio. Contrariamente a la información disponible^{233,237}, nuestro trabajo ha encontrado que los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar presentan menos recurrencias que aquellos que no tenían dicho antecedente, sin que exista una explicación plausible para ello.

Los pacientes con FA, tanto paroxística como persistente, presentan cifras más elevadas de NT-proBNP que los pacientes en ritmo sinusal²⁰¹. En nuestro estudio, el BNP se redujo al año de seguimiento en ambos grupos. La mejoría del BNP es un dato relevante, pues una posible explicación fisiopatológica para la mejoría de la función renal observada tras la ablación sería una mejoría del gasto cardiaco y, por lo tanto, de la presión de perfusión renal, derivadas del mantenimiento efectivo del ritmo sinusal. Este hecho precisaría de estudios dirigidos para poder ser confirmado, pero sugiere una atractiva hipótesis fisiopatológica de indudable aplicabilidad clínica.

En los pacientes con ablación de FA sin recurrencias a los 12 meses hubo una tendencia a tener menores cifras de BNP basalmente que los que si recurrieron; sin embargo, no se alcanzó la significación estadística y además no se encontró asociación entre las cifras de BNP y la ausencia de recurrencias en el análisis multivariante. Dos meta-análisis realizados en pacientes con ablación de FA en los que se había medido basalmente el BNP o NT-proBNP mostraron que unos niveles basales elevados de estas hormonas se asocian con un mayor riesgo de recurrencias^{238,239}. Los pacientes del grupo de CVE que no tuvieron recurrencias a los 12 meses presentaron unas cifras de BNP basal significativamente más bajas en el análisis bivariante que los que sí tuvieron recurrencias y, además los pacientes sin recurrencias presentaron una disminución de las cifras de BNP al final del seguimiento mientras que los pacientes con recurrencias presentaron un incremento de las cifras, pero no se encontró relación en el análisis multivariante entre las cifras de BNP y la presencia de recurrencias. Beck-da-Silva y cols. observaron que en los pacientes remitidos a CVE, una cifra de BNP basal más baja se asociaba al mantenimiento del ritmo sinusal dos semanas tras la CVE²⁴⁰. Por el contrario, Shin y cols. y Wozakowska-Kaplon y cols. no encontraron que los niveles de NT-proBNP o BNP basales fueran predictores de éxito a largo plazo tras CVE^{241,242}. Finalmente, los resultados de dos meta-análisis realizados en pacientes con CVE parecen apoyar la utilidad de las cifras de BNP y NT-proBNP como predictores del éxito de la CVE^{243,244}.

La corina es una proteína transmembrana que transforma el propéptido natriurético auricular y el pro-BNP en sus formas activas y tiene un papel importante en la regulación del balance hidrosalino, la presión arterial y la función cardíaca²⁴⁵. Las cifras bajas de corina se han asociado con peor clase funcional de la New York Heart Association, mayores concentraciones de NT-proBNP y una

disminución de la FEVI y la TFG_e; además se ha descrito que los valores bajos de corina sérica son un factor pronóstico independiente de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con IC²⁴⁶. También se ha encontrado que las concentraciones de corina en los pacientes con FA paroxística son menores que en quienes tienen FA persistente²⁴⁷. En nuestro estudio se produjo un incremento de las cifras de corina en el seguimiento de ambos grupos, lo cual podría estar relacionado con una mejoría de la función cardíaca tras la ablación.

Por otro lado, la galectina-3 es una proteína profibrótica que se ha asociado con el remodelado estructural auricular producido por la FA²⁴⁸, no está claro que los niveles en sangre periférica sean equivalentes a los niveles tisulares o en sangre intracardíaca²⁴⁹. Se han publicado varios estudios que han encontrado que unos niveles elevados de galectina-3 de forma basal predicen la aparición de recurrencias tras ablación de FA^{211,250,251}; sin embargo, en nuestro estudio no se ha confirmado este hallazgo y otros autores tampoco han encontrado esta relación²⁵²⁻²⁵⁴. Quizá los resultados dispares puedan ser debidos a las diferentes metodologías utilizadas para medir los niveles de galectina-3 (sangre periférica, sangre intracardíaca o tejido auricular).

La falta de asociación en nuestro trabajo entre la evolución de los biomarcadores y la mejora de la TFG_e, así como con las recurrencias, podría deberse a un insuficiente tamaño muestral puesto que sí se observa cierta tendencia. Los pacientes incluidos en nuestro estudio eran los derivados para ablación de VVPP y CVE según práctica clínica habitual y, por lo tanto, los resultados serían extrapolables a la mayor parte de dicha población. Aunque se excluyó a los pacientes con TFG_e < 30 ml/min/1,73 m², estos raramente son enviados para ablación de VVPP, como demuestra el hecho de que en nuestro estudio solo se excluyera a 1 paciente por esta razón. No obstante, en el futuro

sería bueno que se llevaran a cabo estudios multicéntricos, con mayor tamaño muestral, y que no excluyeran a pacientes con ningún grado de afección renal. También sería deseable realizar estudios que incluyeran la cuantificación de la carga arrítmica, pues la falta de diferencia estadísticamente significativa en el grupo de ablación entre los pacientes con y sin recurrencias fuera del periodo ventana podría deberse a que, aunque los pacientes tengan recurrencias, podrían tener una carga arrítmica significativamente menor que antes de la ablación. Este hecho explicaría que estos pacientes también mejoren su TFGe aunque en menor cuantía.

Los pacientes con FA tienen una peor calidad de vida que los controles sanos¹⁷. Nuestro estudio muestra una mejoría de la calidad de vida medida mediante el cuestionario AF-QoL tras ablación de VVPP, tanto en la esfera física, psíquica como sexual, esta mejoría se produce a expensas fundamentalmente de aquellos pacientes que no tuvieron recurrencias arrítmicas al año. Múltiples estudios previos han encontrado resultados similares de mejoría de la calidad de vida tras ablación de FA^{221-224,255}. En nuestro estudio no se ha conseguido demostrar mejoría de la calidad de vida tras realización de CVE, esta información va en la misma línea que investigaciones previas^{218,220}. La ausencia de diferencias en pacientes con CVE puede estar explicada en parte por el bajo porcentaje de pacientes que se mantiene en ritmo sinusal al final del seguimiento. Otra posible explicación es que los pacientes referidos para CVE a menudo son mayores y presentan más comorbilidades que los pacientes referidos para ablación, puede ser que en estos pacientes el deterioro de la calidad de vida este más en relación con las comorbilidades que con la propia FA. Por último, las diferencias encontradas entre ambos grupos podrían justificarse en parte porque los pacientes referidos para ablación suelen ser pacientes muy sintomáticos, lo que justifica una intervención invasiva, mientras que los pacientes remitidos para CVE en muchas

ocasiones están poco sintomáticos o asintomáticos y, por tanto, en estos últimos es más difícil encontrar diferencias significativas.

6. CONCLUSIONES

La estrategia de control del ritmo de FA mediante ablación de VVPP produce una mejoría en la función renal medida mediante TFGe al año de seguimiento, con una tendencia a mejoría más marcada en los pacientes sin recurrencias arrítmicas. Sin embargo, la estrategia de CVE no ha conseguido demostrar mejoría de la función renal en el seguimiento.

Los niveles de BNP y corina mejoran al año de seguimiento. En el caso de ablación, la mejora del BNP y corina no presenta diferencias según la existencia o no de recurrencias, mientras que en el grupo de CVE hay una mayor mejoría en los pacientes que no presentan recurrencias a los 12 meses. Los niveles de galectina-3 no mejoran en ninguno de los dos grupos. No hemos encontrado relación entre los biomarcadores estudiados y la mejora de la función renal.

La calidad de vida en pacientes con FA mejora tras ablación de VVPP, con diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes que no presentan recurrencias. En los pacientes del grupo de CVE no hay diferencias en la calidad de vida antes y después de la intervención, ni en el total de pacientes, ni en función de la presencia de recurrencias arrítmicas en el seguimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, 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):2370-2375.
3. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation : Population-Based Estimates. 1998;9149(98):2-9.
4. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Magnani JW, Ellinor PT, Philip A. Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community Renate. *Lancet*. 2015;386(9989):154-162.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union , from 2000 to 2060. *Eur Hear J*. 2013;34:2746-2751.
6. Zoni-berisso M, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220.
7. Gómez-Doblas JJ osé, Muñoz J, Martin JJA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259-269.
8. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, Agostino RBD. Impact of Atrial

- Fibrillation on Mortality, Stroke, and Medical Costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:229-234.
9. Benjamin EJ, Wolf PA, Agostino RBD, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-952.
 10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A Population-Based Study of the Long-term Risks Associated with Atrial Fibrillation : 20-Year Follow-up of the Renfrew / Paisley Study. *Am J Med*. 2002;113:359-364.
 11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke : The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-989.
 12. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Stroke*. 2013;44:3357-3364.
 13. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-526.
 14. Rymer MM, Thijs V, Ph D, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-2486.
 15. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L. Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Myocardial Infarction A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2011;123:1587-1593.
 16. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute

- myocardial infarction : a systematic review of the incidence , clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30:1038-1045.
17. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006;119(5):448e.1-19.
 18. Ott A, Breteler M, de Bruyne M, van Harskamp F, Groebbee D. Atrial Fibrillation and Dementia in a Population-Based Study: The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28(2):316-321.
 19. Knecht S, Oelschaläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Hear J*. 2008;29:2125-2132.
 20. Kim MH, Johnston SS, Chu B, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
 21. Stewart S, Murphy N, Walker A, Mcguire A, McMurray JJ V. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-292.
 22. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo M, Maseri A. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180-1184.
 23. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen P. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Hear Rhythm*. 2009;6(4):454-460.
 24. Spach M, Josephson M. Initiating Reentry: The Role of Nonuniform

- Anisotropy in Small Circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:182-209.
25. Allesie MA, Groot NMS De, Houben RPM, et al. Electropathological Substrate of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease Longitudinal Dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(6):606-615.
 26. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Engl Journal Med*. 1998;339(10):659-666.
 27. Chen S-A, Hsieh M, Tai C, Tsai C. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins. *Circulation*. 1999;100:1879-1886.
 28. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and. *Circulation*. 2002;105:1077-1081.
 29. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Biatrial Multisite Mapping of Atrial of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002;89:1381-1387.
 30. Lin W, Tai C, Hsieh M, Tsai C. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non – Pulmonary Vein Ectopy. *Circulation*. 2003;107:3176-3183.
 31. Chen S, Tai C. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Originating from the Non-Pulmonary Vein Foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*,. 2005;16:229-232.
 32. Chen S, Tai C, Wen-chung Y, et al. Right Atrial Focal Atrial Fibrillation : Electrophysiologic Characteristics and Radiofrequency Catheter Ablation. *J*

- Cardiovasc Electrophysiol*, . 1998;10:328-335.
33. Tsai C, Tai C, Hsieh M, et al. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Superior Vena Cava Electrophysiological Characteristics and Results of. *Circulation*. 2000;102:67-74.
 34. Liu T, Tai C, Chen S. Treatment of Atrial Fibrillation by Catheter Ablation of Conduction Gaps in the Crista Terminalis and Cavotricuspid Isthmus of the Right Atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(10):1044-1046.
 35. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-70.
 36. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O. Stable Microreentrant Sources as a Mechanism of Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart. *Circulation*. 2000;101:194-199.
 37. Jalife J. Rotors and Spiral Waves in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:776-780.
 38. Hobbs FDR, Fitzmaurice DA, Jowett S. Detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. *Heal Technol Assess*. 2005;9(40):1-74.
 39. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, et al. Versus 24-Hour Holter Electrocardiography for Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation After Stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-2694.
 40. Daoud E, Glotzer T, Wyse D, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*.

2011;8:1416-1423.

41. Kaufman E, Israel C, Nair G, et al. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm*. 2012;8:1241-1246.
42. Boriani G, Glotzer T V, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke : an analysis of > 10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014;35:508-516.
43. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation : validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-972.
44. Manolis AJ, Rosei E, Coca A, Cifkova R, Erdine SE. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group “Hypertension Arrhythmias and Thrombosis” of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-252.
45. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: Inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Hear J*. 2005;152(2):217-222.
46. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. *J*

- Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2299-2307.
47. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsiou C, et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol.* 2014;114:1217-1222.
 48. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis. *Am Hear J.* 2008;155:310-315.
 49. Guijian LIU, Jinchuan YAN, Rongzeng DU, Jun Q, Jun WU, Wenqing ZHU. Impact of Body Mass Index on Atrial Fibrillation Recurrence : A Meta-analysis of Observational Studies. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(June):748-756.
 50. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm A, Olsson S, Andresen D, Davies D. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Hear J.* 2005;26(22):2422-2434.
 51. Caro Martinez C, Elvira Ruiz G, Flores Blanco P, Cerezo Machado J, Albendin Iglesias H, Lova Navarro A. Prevalence and Prognostic Implications of Valve Disease in Patients With Atrial Fibrillation Initiating Direct Oral Anticoagulants. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(11):935-943.
 52. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Hear J.* 2017;38(36):2739-

2791.

53. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Hear Fail.* 2009;11(7):676-683.
54. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-2925.
55. Linz D, McEvory R, Cowie M, Somers V, Nattel S, Levy P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):532-540.
56. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Hear J.* 2017;69(4):545-550.
57. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1159-1164.
58. Larsson S, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):281-289.
59. Chamberlain AM, Agarwal S, Folsom A, Duval S, Soliman E, Ambrose M. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hear Rhythm.*

- 2011;8(8):1160-1166.
60. Voskoboinik A, Kalman J, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382(1):20-28.
61. Abdulla J, Nielsen J. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2009;11(9):1156-1159.
62. Aizer A, Gaziano J, Cook N, Manson J, Buring J, Albert C. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1572-1577.
63. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):68-77.
64. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Wilhem I, Schmid J, Saner H. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol*. 2011;108(4):580-585.
65. Oyen N, Ranthe M, Carstensen L, Boyd H, Olesen M, Olesen S. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(10):917-921.
66. Ackerman M, Priori S, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership

- between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-1109.
67. Clemo H, Wood M, Gilligan D, Ellenbogen K. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81(5):594-598.
 68. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1149-1153.
 69. Kjeldsen M, Syvertsen J, Hedner T. Cardiac conduction with diltiazem and beta-blockade combined. A review and report on cases. *Blood Press*. 1996;5(5):260-263.
 70. Nuotio I, Hartikainen J, Grönberg T, Biancari F, Airaksinen K. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312(6):647-649.
 71. Klein A, Grimm R, Murray R, Apperson-Hansen C, Asinger R, Black I. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-1420.
 72. Stellbrink C, Nixdorff U, Hoffmann T, Lehmacher W, Daniel W, Hanrath P. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in

- Cardioversion using Enoxaparin (ACE) . *Circulation*. 2004;109(8):997-1003.
73. Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M.
Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit:
comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple
antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J*. 2011;28(11):932-937.
74. Bellone A, Eteri M, Vettorello M, Bonetti C, Clerici D, Gini G.
Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a
prospective randomised trial. *Emerg Med J*. 2012;29(3):188-191.
75. Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of
stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based
comparison of electrical direct-current versus pharmacological
cardioversion or conservative management. *Cardiology*. 2009;112(4):270-
278.
76. Gitt A, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types
and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial
fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol*.
2013;102(10):713-723.
77. Khan I. Oral loading single dose flecainide for pharmacological
cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;87:121-
128.
78. Markey G, Salter N, Ryan J. Intravenous Flecainide for Emergency
Department Management of Acute Atrial Fibrillation. *J Emerg Med*.

- 2018;54(3):320-327.
79. Bonora A, Turcato G, Franchi E, Taioli G, Dilda A, Zerman G. Efficacy and safety in pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a propensity score matching to compare amiodarone vs class IC antiarrhythmic drugs. *Intern Emerg Med*. 2017;12(6):853-859.
 80. Khan I, Mehta N, Gowda R. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;89:239-248.
 81. Chevalier P, Durand-Dubief A, Haran B, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):255-262.
 82. McIntyre W, Healey JS, Bhatnagar A, Wang P, Gordon J, Baranchuk A. Vernakalant for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019;21(8):1159-1166.
 83. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation. Comparison of Rectilinear Biphasic Versus Damped Sine Wave Monophasic Shocks. *Circulation*. 2000;101:1282-1287.
 84. Kirchhof P, Mönnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J*. 2005;26:1292-1297.
 85. Alp N, Rahman S, Bell J, Shahi M. Randomised comparison of antero-

- lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2000;75:211-216.
86. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360:1275-1279.
87. Schmidt A, Lauridsen K, Torp P, Bach L, Rickers H, Lofgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Hear J.* 2020;41(5):626-631.
88. Camm J, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2010;31:2369-2429.
89. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Europ. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-2962.
90. Van Gelder I, Groenveld H, Crijns H, Tuininga Y, Tijssen J, Alings A. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-1373.
91. Smit M, Crijns H, Tijssen J, Hillege HL, Alings M, Tuininga Y. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with

- atrial fibrillation data of the RACE II (RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):942-949.
92. Van Gelder I, Wyse D, Chandler M, Cooper H, Olshansky B, Hagens V. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8(11):935-942.
93. Van Gelder I, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):818-828.
94. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology*. 1998;89:38-46.
95. Koh K, Kwon H, Baik S, Park S, Lee K, Kim E. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1995;75(1):88-90.
96. Vamos M, Erath J, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Hear J*. 2015;36(28):1831-1838.
97. Lopes R, Rordorf F, De Ferrari G, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla D. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-1074.
98. Chatterjee N, Upadhyay G, Ellenbogen K, Choudhry N, Singh J. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and

- systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):68-76.
99. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association . *Eur Hear J.* 2013;34(29):2281-2329.
100. Wyse D, Waldo A, DiMarco J, Domanski Y, Rosenberg Y, Schron E. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-1833.
101. Chatterjee S, Sadar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(1):122-133.
102. Packer D, Mark D, Robb R, Monahan K, Bahson T, Poole J. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;13:1261-1274.
103. Singh S, Tang X, Reda D, Singh B. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: A substudy of the SAFE-T trial. *Hear Rhythm.* 2009;2:152-155.
104. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santoni M. Effects of

- Oral Propafenone Administration Before Electrical Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation: A placebo-controlled Study. *Jacc.* 1994;28(3):700-706.
105. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet.* 2012;380:238-246.
106. Alboni P, Botto G, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2384-2391.
107. Rogers W, Epstein A, Arciniegas J, Dailey S, Kay G, Little R. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321(6):406-412.
108. Singh S, Fletcher R, Fisher S, Singh B, Lewis H, Deedwania P. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995;333(2):77-82.
109. Piccini J, Hasselblad V, Peterson E, Washam J, Califf R, Kong D. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(12):1089-1095.

110. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray J, Gotzsche O, Levy S, Crijns H.
Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-2687.
111. Connolly S, Camm A, Halperin J, Joyner C, Alings M, Amerena J.
Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *New Engl Journal Med*. 2011;365(24):2268-2276.
112. Singh B, Singh S, Reda D, Tang X, Lopez B, Harris C. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1861-1872.
113. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-2505.
114. Wilber D, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A.
Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;4:333-340.
115. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs . antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation : a multicentre , randomized , controlled trial (SARA study). *Eur Hear J*. 2014;8:501-507.
116. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.

2009;4:349-361.

117. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJP. Radiofrequency ablation vs . antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation : systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;3:370-378.
118. Marrouche N, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;5:417-427.
119. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A Randomized Trial to Assess Catheter Ablation Versus Rate Control in the Management of Persistent Atrial Fibrillation in Heart Failure. *JACC*. 2013;61(18):1894-1903.
120. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device. *Circulation*. 2016;133:1637-1644.
121. Anselmino M, Matta M, Ascenzo FD, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1011-1018.
122. Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3057-3063.

123. Robbins I, Colvin E, Doyle T, Kemp W, Loyd J, McMahon W. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98(17):1769-1775.
124. Calkins H, Kuck K, Cappato R, et al. 2012 HRS / EHRA / ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation : Recommendations for Patient Selection , Procedural Techniques , Patient Management and Follow-up , Definitions , Endpoints , and Research Trial De. *Europace*. 2012:528-606.
125. Wang X, Liu X, Sun Y, et al. Early identification and treatment of PV reconnections: role of observation time and impact on clinical results of atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2007;9(7):481-486.
126. Bänsch D, Bittkau J, Schneider R, Schneider C, Wendig I, Akin I. Circumferential pulmonary vein isolation: wait or stop early after initial successful pulmonary vein isolation? *Europace*. 2013;15(2):183-188.
127. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet*. 2015;386:672-679.
128. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Hear J*. 2015;36(46):3276-

3287.

129. Verma A, Jiang C, Betts T, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-1822.
130. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, Moya A, Martinez-Alday J, Hernandez-Madrid A. Comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers and circumferential pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: a noninferiority randomized multicenter RADAR-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2455-2467.
131. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Matiello B, Sitges M, Vidal B. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):35-40.
132. Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, Gianni C, Della Rocca D, Di Biase L. Long-Term Outcome of Pulmonary Vein Isolation With and Without Focal Impulse and Rotor Modulation Mapping: Insights From a Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(3):e005789.
133. Scott P, Silberbauer J, Murgatroyd F. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2016;18(3):359-367.
134. Ouyang F, Ernst S, Vogtmann T, Goya M, Volkmer M, Schaumann A.

- Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia: critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence. *Circulation*. 2002;105(16):1934-1942.
135. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton S. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):18-24.
136. Wazni O, Marrouche N, Martin D, Gillinov A, Saliba W, Saad E. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(20):2479-2483.
137. Kuck K, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun K. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-2245.
138. Andrade J, Champagne J, Dubuc M, Deyell M, Verma A, Macle L. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140:1779-1788.
139. Boveda S, Providencia R, Defaye P, Pavin D, Cebron J, Anselme F. Outcomes after cryoballoon or radiofrequency ablation for persistent

- atrial fibrillation: a multicentric propensity-score matched study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47:133-142.
140. Ciconte G, Baltogiannis G, Asmundis C De, et al. Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation : a comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation. *Europace*. 2015;17:559-565.
 141. Lin H, Chen Y, Hou J, Lu Z, Xiang Y, Li Y. Role of contact force-guided radiofrequency catheter ablation for treatment of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(9):994-1005.
 142. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio M, Shpun S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999;100(11):1203-1208.
 143. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619-2628.
 144. Sporton S, Earley M, Nathan A, Schilling R. Electroanatomic versus fluoroscopic mapping for catheter ablation procedures: a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(3):310-315.
 145. Estner H, Deisenhofer I, Luik A, Ndrepepa G, Von Bary C, Zrenner B. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation:

- reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX). *Europace*. 2006;8(8):583-587.
146. Kistler P, Rajappan K, Jahngir M, Earley M, Harris S, Abrams D. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(10):1093-1101.
147. Caponi D, Corleto A, Scaglione M, Blandino A, Biasco L, Cristoforetti Y. Ablation of atrial fibrillation: does the addition of three-dimensional magnetic resonance imaging of the left atrium to electroanatomic mapping improve the clinical outcome?: a randomized comparison of Carto-Merge vs. Carto-XP three-dimensional mapping a. *Europace*. 2010;12(8):1098-1104.
148. Ector J, De Buck S, Huybrechts W, Nuyens D, Dymarkowski S, Bogaert J. Biplane three-dimensional augmented fluoroscopy as single navigation tool for ablation of atrial fibrillation: accuracy and clinical value. *Heart Rhythm*. 2008;5(7):957-964.
149. Ibáñez Criado J, Quesada A, Cózar R. Registro Español de Ablación con Catéter. XVIII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2018). *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(12):1031-1042.
150. Metzner A, Chun K, Neven K, Fuernkranz A, Ouyang F, Antz M. Long-term clinical outcome following pulmonary vein isolation with high-intensity

- focused ultrasound balloon catheters in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(2):188-193.
151. Neven K, Schmidt B, Metzner A, Otomo K, Nuyens D, De Potter T. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):260-265.
152. Reynolds MR, Zheng Q, Doros G. Laser balloon ablation for AF: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(10):1363-1370.
153. Bulava A, Hanis J, Sitek D, Osmera O, Karpianus D, Snorek M. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(9):1039-1046.
154. McCready J, Chow A, Lowe M, Segal O, Ahsan S. Safety and efficacy of multipolar pulmonary vein ablation catheter vs. irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized multicentre trial. *Europace*. 2014;16(8):1145-1153.
155. Cappato R, Calkins H, Chen S, et al. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-38.
156. Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation A Systematic Review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.

- 2013;6:1082-1088.
157. Kapur S, Barbhaiya C, Deneke T, Michaud G. Esophageal Injury and Atrioesophageal Fistula Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(13):1247-1255.
 158. Holmes DR, Monahan KH, Packer D. Pulmonary Vein Stenosis Complicating Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(4):267-276.
 159. Schuring C, Mountjoy L, Prialux A, Schneider R, Smith H, Wall G. Atrio-Esophageal Fistula: A Case Series and Literature Review. *Am J Case Resp*. 2017;18:847-854.
 160. Ha F, Han H, Sanders P, et al. Prevalence and prevention of oesophageal injury during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019;21(1):80-90.
 161. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, Piorkowski C, Myrda K, Arya A. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1934-1940.
 162. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*. 2011;43(1):265-270.
 163. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, Di Biase L, Christopoulos G. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):455-463.

164. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez J, Horton R. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patient. *Circulation*. 2014;129(25):2638-2644.
165. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld E, Verma A, Schilling R, Hohnloser S. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627-1636.
166. Cappato R, Marchlinski F, Hohnloser S, Naccarelli G, Xiang J, Wilber D. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Hear J*. 2015;36(28):1805-1811.
167. Garg J, Chaudhary R, Krishnamoorthy P, Shah N, Bozorgnia B, Natale A. Safety And Efficacy Of Uninterrupted Periprocedural Apixaban In Patients Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Metaanalysis Of 1,057 Patients. *J Atr Fibrillation*. 2016;8(6):1368.
168. Hohnloser S, Camm J, Cappato R, Diener H, Heidbüchel H, Mont L. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Hear J*. 2019;40(36):3013-3021.
169. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS / EHRA / ECAS / APHRS / SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of

- atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444.
170. Oral H, Knight B, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):100-104.
171. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Zoppo F, Turco P, Amellone C. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(5):366-371.
172. Willems S, Khairy P, Andrade J, Hoffmann B, Levesque S, Verma A. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(8):e003909.
173. Cox J, Boineau J, Schuessler R, Ferguson T, Cain M, Lindsay B. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*. 1991;266(14):1976-1980.
174. Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: Short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(5):919-927.
175. Benussi S, Nascimbene S, Agricola E, et al. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation Using the Epicardial Radiofrequency Approach : Mid-Term Results and Risk Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(4):1050-1056.

176. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):4-4.
177. Lorenzo V, Perestelo I, Barroso M, Torres A, Nazco J. Evaluación económica de la hemodiálisis. Análisis de los componentes del coste basado en datos individuales. *Nefrología.* 2010;30(4):403-412.
178. González AO, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología.* 2010;30(1):78-86.
179. Matsushita K, Van Der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey AS, de Jong P. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-2081.
180. Masson P, Webster A, Hong M, Turner R, Lindley R, Craig J. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl.* 2015;30(7):1162-1169.
181. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42(5):1050-1065.
182. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated

- glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341-1352.
183. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2006;150(9):604-612.
184. Alonso A, Lopez F, Matsushita K, Loehr L, Agarwal S, Chen L. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(25):2946-2953.
185. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, García-Cortés M, Lozano C, Guzmán M. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J.* 2000;140(6):886-890.
186. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al. Relation of Atrial Fibrillation to Glomerular Filtration Rate. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1056-1059.
187. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159(6):1102-1107.
188. Bansal N, Xie D, Tao K, Deo R, Horwitz E, Hsu C. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7):1189-1196.
189. Bansal N, Xie D, Sha D, Appel L, Deo R, Feldman H. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol.*

- 2018;29(12):2859-2869.
190. Bukowska A, Lendeckel U, Krohn A, Keilhoff G, ten Have S, Neumann K. Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney. *Europace*. 2008;10(10):1212-1217.
 191. Beyer-Westendorf J, Kreutz R, Posch F, Ay C. The CHA2DS2-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2018;15(253):71-77.
 192. Horio T, Iwashima Y, Kamide K, et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2010;28(8):1738-1744.
 193. Schmidt M, Rieber J, Daccarett M, et al. Relation of Recurrence of Atrial Fibrillation After Successful Cardioversion to Renal Function. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):368-372.
 194. Chao T-F, Lin Y-J, Chang S-L, et al. Associations Between Renal Function, Atrial Substrate Properties and Outcome of Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2011;75(10):2326-2332.
 195. Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, et al. Renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;124(22):2380-2387.
 196. Navaravong L, Barakat M, Burgon N, et al. Improvement in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Chronic Kidney Disease

- Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(1):21-27.
197. Kornej J, Hindricks G, Banerjee A, et al. Changes in renal function after catheter ablation of atrial fibrillation are associated with CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores and arrhythmia recurrences. *Heart.* 2015;101(2):126-131.
198. Park J, Yang P, Bae H, Yang S, Yu H, Kim T. Five-Year Change in the Renal Function After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013204.
199. Hillege HL, Girbes ARJ, De Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102(2):203-210.
200. Pfister R, Müller-Ehmsen J, Hagemester J, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP predicts worsening renal function in patients with chronic systolic heart failure. *Intern Med J.* 2011;41(6):467-472.
201. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, et al. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(2):101-106.
202. Patton KK, Heckbert SR, Alonso A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: the effects of age, sex and ethnicity. *Heart.* 2013;99(24):1832-1836.

203. Lamprea-Montealegre J, Zelnick L, Shlipak M, Floyd J, Anderson A, He J. Cardiac Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15):e012200.
204. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(1):20-27.
205. Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am J Cardiol.* 2014;115(5):47–651.
206. Ho JE, Yin X, Levy D, et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J.* 2014;167(5):729-734.e1.
207. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(6):635-640.
208. Gürses K, Yalçın M, Koçyiğit D, Canpınar H, Ateş A, Canpolat U. Serum galectin-3 level predicts early recurrence following successful direct-current cardioversion in persistent atrial fibrillation patients. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(7):564-571.
209. Zhang G, Wu Y. Circulating Galectin-3 and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:4148129.
210. Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Hear Fail.* 2013;6(1):107-117.

211. Takemoto Y, Ramirez R, Yokokawa M, Kaur K, Ponce-Balbuena D, Sinno M. Galectin-3 Regulates Atrial Fibrillation Remodeling and Predicts Catheter Ablation Outcomes. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(3):143-154.
212. 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):364-370.
213. Spertus J, Dorian P, Bubien R, 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.
214. Yamashita T, Komatsu T, Kumagai K, Uno K, Niwano S, Fijiki A. Internal consistency and reproducibility of Atrial fibrillation Quality of Life Questionnaire (AFQLQ). *Jpn J Electrocardiol.* 2005;25:488-494.
215. Yamashita T, Kumagai K, Koretsune Y, Mitamura H, Okamura K, Ogawa S. A new method for evaluating quality of life specific to patients with atrial fibrillation: Atrial Fibrillation Quality of Life Questionnaire (AFQLQ). *Jpn J Electrocardiol.* 2003;23:332-343.
216. Steg PG, Alam S, Chiang C, et al. Symptoms , functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation : data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart.* 2012;98(3):195-201.
217. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe M, Badía X. Variation in Quality of Life

- With Type of Atrial Fibrillation. *Rev española Cardiol (English Ed)*.
2010;63(12):1402-1409.
218. Grönefeld G, Lilienthal J, Kuck K, Hohnloser S. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation Results from a prospective randomized study. *Eur Hear J*.
2003;24(15):1430-1436.
219. Pepine CJ. Clinical Medicine Insights : Cardiology Effects of Pharmacologic Therapy on Health-Related Quality of Life in Elderly Patients with Atrial Fibrillation : A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials. *linical Med Insights Cardiol*. 2013;7:1-20.
220. Hagens V, Ranchor A, Van Sonderen E, et al. Effect of Rate or Rhythm Control on Quality of Life in Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*.
2004;43(2):241-247.
221. Woźniak-skowerska IM, Skowerski MJ, Hoffmann A, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation after circumferential pulmonary vein ablation. *Kardiol Pol*. 2016;74:244-250.
222. Boveda S, Metzner A, Nguyen DQ, et al. Single-Procedure Outcomes and Quality-of-Life Improvement 12 Months Post-Cryoballoon Ablation in Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*.
2018;4(11):1440-1447.
223. Raine D, Langley P, Shepherd E, et al. Effect of catheter ablation on quality of life in patients with atrial fi brillation and its correlation with

- arrhythmia outcome. *Open Hear.* 2015;2.
224. Kuck K, Frnkranz A, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation : reintervention , rehospitalization , and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J.* 2016;37:2858-2865.
225. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006;69(SUPPL. 100):11-15.
226. Schmidt M, Daccarett M, Rittger H, et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(10):1092-1098.
227. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381.
228. Naruse Y, Tada H, Sekiguchi Y, Machino T. Concomitant chronic kidney disease increases the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of atrial fibrillation : A mid-term follow-up. *Hear Rhythm.* 2011;8(3):335-341.
229. Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol.* 2016;69:3-10.
230. Miyamoto K. Impact of impaired renal function on catheter ablation for

- atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2017;69(1):1-2. doi:10.1016/j.jjcc.2016.08.002
231. Berkowitsch A, Kuniss M, Greiss H, et al. Impact of impaired renal function and metabolic syndrome on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: A long term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(5):532-543.
232. Balk E, Garlitski A, Alsheikh A, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(11):1208-1216.
233. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins M. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Europace*. 2012;14:666-674.
234. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001;24(3):238-244.
235. Raitt M, Volgman A, Zoble R, Charbonneau L, Padder F, O'Hara G. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Hear J*. 2006;151(2):390-396.
236. Efremidis M, Alexanian IP, Oikonomou D, Manolatos D, Letsas K, Pappas L. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with long-lasting atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):e119-124.

237. Mazza A, Bendini M, Cristofori M, Nardi S, Leggio M, De Cristofaro R. Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace*. 2009;11(7):902-909.
238. Zhang Y, Chen A, Song L, Li M, Chen Y, He B. Association Between Baseline Natriuretic Peptides and Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *Int Hear J*. 2016;57(2):183-189.
239. Jiang H, Wang W, Wang C, Xie X, Hou Y. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2017;19(3):392-400.
240. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol*. 2004;20(12):1245-1248.
241. Shin D, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol*. 2005;94(12):795-800.
242. Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Grabowska U, Janiszewska G. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation - clinical significance. *Kardiol Pol*. 2010;68(7):781-786.

243. Zografos T, Maniotis C, Katsivas A, Katritsis D. Relationship between brain natriuretic peptides and recurrence of atrial fibrillation after successful direct current cardioversion: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(11):1530-1537.
244. Xu X, Tang Y. Relationship between Brain Natriuretic Peptide and Recurrence of Atrial Fibrillation after Successful Electrical Cardioversion: an Updated Meta-Analysis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(6):530-535.
245. Wu Q, Xu-Cai YO, Chen S, Wang W. Corin: New insights into the natriuretic peptide system. *Kidney Int.* 2009;75(2):142-146. doi:10.1038/ki.2008.418
246. Zhou X, Chen JC, Liu Y, et al. Plasma Corin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2016;4(2).
247. Chen F, Xia Y, Liu Y, et al. Increased plasma corin levels in patients with atrial fibrillation. *Clin Chim Acta.* 2015;447:79-85.
248. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(6):635-640.
249. Begg G, Karim R, Oesterlein T, Graham L, Hogarth A, Page S. Intra-cardiac and peripheral levels of biochemical markers of fibrosis in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2017;19(12):1944-1950.
250. Clementy N, Benhenda N, Piver E, Pierre B, Bernard A, Fauchier L. Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation.

- Sci Resp.* 2016;6:34357.
251. Wu X, Li S, Wen S, Nie J, Deng W, Bai R. Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Europace.* 2015;17(10):1541-1547.
 252. Kornej J, Schmidl J, Ueberham L, John S, Daneschnejad S, Dinov B. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123574.
 253. Begg G, Karim R, Osterlein T, Graham L, Hogarth A, Page S. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1):20189936.
 254. Celik A, Kanadasi M, Demir M, Deniz A, Akilli R, Deveci O. Predictors of the paroxysmal atrial fibrillation recurrence following cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Assessment of left atrial volume, left atrial volume index, galectin-3 level and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019;19(1):9-14.
 255. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, Morbidity, and Quality of Life After Circumferential Pulmonary Vein Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):185-197.

8. ANEXOS

ANEXO I

PACIENTE:

BASAL	3 MESES	12 MESES
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NHC:

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

Las siguientes afirmaciones que se enumeran a continuación describen las diferentes maneras que algunas personas se ven afectadas por su fibrilación auricular (arritmia cardiaca). Para cada una de las cuestiones enumeradas a continuación, por favor, indique si ha experimentado cada una de ellas (si procede) en **las últimas 4 semanas**.

Elija la respuesta que mejor defina su situación.

¿Su fibrilación auricular le impide vivir como lo hubiera querido durante el último mes de las siguientes maneras?

DOMINIO PSICOLÓGICO

Tengo una perspectiva negativa sobre mi futuro	1	2	3	4	5
Me deprimó cuando me siento cansado	1	2	3	4	5
Tengo miedo a sufrir una taquicardia	1	2	3	4	5
Me deprimó cuando pienso que mi enfermedad es para toda la vida	1	2	3	4	5
Tengo miedo al dolor o sufrir un ataque de corazón	1	2	3	4	5
Lo que más me afecta es la impotencia que siento cuando tengo la taquicardia	1	2	3	4	5
Tengo miedo que mi enfermedad desarrolle complicaciones	1	2	3	4	5

DOMINIO FÍSICO

Cuando realizo ejercicio físico (correr, jugar al tenis, nadar...) me siento más cansado de lo normal	1	2	3	4	5
He dejado de hacer ejercicio físico	1	2	3	4	5
Cuando camino media hora, me siento cansado y necesito descansar	1	2	3	4	5
Cuando camino rápido me siento cansado	1	2	3	4	5
Me cuesta salir y realizar alguna actividad	1	2	3	4	5
Antes del diagnóstico de la enfermedad tenía más vitalidad	1	2	3	4	5

ACTIVIDAD SEXUAL

El tratamiento ha afectado a mi actividad sexual	1	2	3	4	5
Mis relaciones sexuales son menos frecuentes	1	2	3	4	5
Tengo miedo de sufrir un ataque cuando tengo relaciones sexuales	1	2	3	4	5

1: Totalmente de acuerdo

2: Ligeramente de acuerdo

3: Ni de acuerdo ni en desacuerdo

4: Ligeramente en desacuerdo

5: Totalmente en desacuerdo