

VNiVERSiDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDiCINA



**“RELACIÓN ENTRE LA MORFOLOGÍA DE
LA VÁLVULA Y LA RAÍZ AÓRTICA CON LA
RECURRENCIA DE LA FIBRILACIÓN
AURICULAR NO VALVULAR”**

TESiS DOCTORAL

ANA MARTÍN GARCÍA

SALAMANCA, 2012

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**“RELACIÓN ENTRE LA MORFOLOGÍA DE
LA VÁLVULA Y LA RAÍZ AÓRTICA CON LA
RECURRENCIA DE LA FIBRILACIÓN
AURICULAR NO VALVULAR”**

TESIS DOCTORAL

ANA MARTÍN GARCÍA

SALAMANCA, 2012

D. FRANCISCO JAVIER JIMENEZ CANDIL, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Ana Martín García, titulado “Relación entre la morfología de la válvula y la raíz aórtica con la recurrencia de la fibrilación auricular no valvular”, cumple las condiciones de originalidad requeridas para la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación, en Salamanca a 1 marzo de 2012.

Fdo.: D. Francisco Javier Jiménez Candil.

AGRADECIMIENTOS

Al director de esta Tesis, el Profesor Javier Jiménez Candil, por la aportación de su clarividencia intelectual a este trabajo, por su gran generosidad al compartir sus conocimientos científicos, por su dedicación y permanente disponibilidad.

Al Profesor D. Cándido Martín-Luengo, Catedrático de Cardiología de la Universidad de Salamanca, por alentar permanentemente el espíritu investigador en su labor docente y profesional, esforzándose en organizar y facilitar los medios oportunos. Por su constante preocupación para vincular los trabajos investigadores a la acción terapéutica. Por el continuo apoyo recibido en el periodo de formación universitaria, de residencia hospitalaria y en el ejercicio profesional, manteniendo siempre la actitud de “puertas abiertas” en su despacho.

A mi tío, por su constante motivación y apoyo, por sus constructivas críticas y su enriquecedora mentalidad científica.

A todo el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca por su unidad como equipo, por el apoyo de cada uno de sus miembros, porque siempre me han prestado colaboración incondicional cuando la he solicitado; porque cada día me confirman que el integrarme en dicho equipo ha sido una de las mejores elecciones de mi vida.

A mi familia y amigos por su paciencia, ánimo y consejos.

Y, de un modo muy especial, a todos los pacientes que desinteresadamente han colaborado en este estudio.

A mi familia

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- AAI:** Área auricular izquierda
- AAS:** Ácido acetil salicílico
- ACC:** “American College of Cardiology”.
- ACO:** Anticoagulantes orales
- ACTIVE I:** “Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events”
- ACVA:** Accidente cerebrovasculares
- AD:** Aurícula derecha
- a.C. :** antes de Cristo
- AFFIRM:** “Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management”.
- AHA:** “American Heart Association”.
- AI:** Aurícula izquierda.
- ANDROMEDA:** “Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease”.
- Ao:** Aorta
- ARA2:** Antagonistas del receptor de la angiotensina II
- ARRA:** American Recovery and Reinvestment Act
- ASE:** American Society of Echocardiography
- ATHENA:** “A Placebo-Controlled, Doubled-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flúter”.
- BB:** Betabloqueantes
- BNP:** Péptido natriurético cerebral.
- CHT-STAT:** “Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trials Of Antiarrhythmic Therapy”
- CIE-ME:** Código de la Clasificación Internacional de Enfermedades-modificación clínica
- COCAF:** “Cost of Care in Atrial Fibrillation”
- CRAFT:** “Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial”
- CVE:** Cardioversión eléctrica.
- CVF:** Cardioversión farmacológica.
- DAI:** Diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda
- d.C.:** después de Cristo
- DDVI:** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
- DIAMOND:** “Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide”.
- DIONYSOS:** "Efficacy and Safety of Dronedarone Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation"
- DM tipo 2:** Diabetes Mellitus tipo 2.
- DSVI:** Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo

EC: Enfermedad coronaria
EEUU: Estados Unidos
EHRA: “European Heart Rhythm Association”.
EPOC: “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica”.
ERATO: “Efficacy and Safety of Dronedronone for the control of Ventricular Rate During Atrial Fibrillation”
ESC: “European Society Cardiology”.
ETT: Ecocardiografía transtorácica
FA: FA.
FAA: Fármacos antiarrítmicos.
FC: Factores de crecimiento
FDA: “Foods and Drugs Administration”.
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
GISSI-AF: “Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation”.
HR: Hazard ratio
HTA: Hipertensión arterial.
IAM: Infarto agudo de miocardio.
IC: Intervalo de confianza.
ICAM-1: Molécula de adhesión intracelular
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
ICT: Istmo cavotricuspídeo
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IL6: Interleukina 6.
IL8: Interleukina 8.
IMC: Índice de masa corporal.
LDL: Lipoproteína de baja densidad
LIFE: "Losartan Intervention for Endpoint Reduction trial"
MCP-1: Proteína quimioattractiva monocitaria-1
MDRD: “Modification in diet in renal disease”
MH: Miocardiopatía hipertrófica
NAV: Nodo aurículo ventricular.
ns: no significativo
NT-pro BNP: Fracción amino terminal del pro péptido natriurético cerebral.
NYHA: “New York Heart Association”
OFRECE: Observación de Fibrilación y Enfermedad Coronaria en España
OR: Odd Ratio
PCR: Proteína C reactiva.
PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible
PDP: Postdespolarizaciones precoces
PDT: Postdespolarizaciones tardías
PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo
PR: Periodo refractario

PREV-ICTUS: Prevalencia del Riesgo de Ictus en la población española igual o mayor de 60 años.
RIC: Rango intercuartílico
ROC: “Receiver Operation Characteristics”
RR: Riesgo relativo
SIV: Septo interventricular
SOD: Superóxido dismutasa
SOLV: “Studies of Left Ventricular Dysfunction”
SRAA: Sistema renina- angiotensina- aldosterona
TGFbeta: Factor de crecimiento transformador beta
TIN: Taquicardia intranodal
TNFalfa: Factor de necrosis tumoral alfa.
TTº: Tratamiento.
UCIC: Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares
VAC: Vías accesorias
VC: Velocidad de conducción
VCAM-1: Molécula de adhesión vascular celular 1
V-HeFT: Vasodilator Heart Failure Trial
VM: Válvula mitral
VP: Vena pulmonar
VT: Válvula tricúspide
VVPP: Venas pulmonares
WPW: Wolf-Parkinson- White
λ: Longitud de onda

Índice temático:

1. INTRODUCCIÓN	1 -
1.1. Definición.	3 -
1.2. Clasificación	3 -
1.3. Reseña histórica.	4 -
1.4. Epidemiología.....	7 -
1.4.1. Prevalencia de FA	7 -
1.4.2. Incidencia de FA	8 -
1.4.3. Situación epidemiológica en España.....	8 -
1.4.4. Riesgo de FA a lo largo de la vida	9 -
1.5. Importancia sociosanitaria	9 -
1.5.1. Morbimortalidad asociada a la FA.	9 -
1.5.1.1. Mortalidad y FA	10 -
1.5.1.2. Morbilidad asociada a la FA	10 -
1.5.1.2.1. Accidentes cerebrovasculares	10 -
1.5.1.2.2. Insuficiencia cardiaca.	11 -
1.5.1.2.3. Demencia.....	12 -
1.5.1.2.4. Calidad de vida.....	12 -
1.5.2. Repercusión en el sistema sanitario.....	13 -
1.6.1. Etiología	15 -
1.6.1.1. Origen cardiológico	15 -
1.6.1.2. Origen no cardiológico.	19 -
1.6.1.3. Aterosclerosis y FA	21 -
1.6.1.4. Inflamación y FA.....	21 -
1.6.1.5. Predicción del riesgo de desarrollo de FA. Escala de Riesgo de la Cohorte de Framingham.	23 -
1.6.1.6. FA aislada.	24 -
1.6.2. Patogenia.....	25 -
1.6.2.1. Teorías	25 -
1.6.2.2. Factores desencadenantes e iniciadores: Triggers y sustrato.	30 -
1.6.2.3. Factor perpetuador: Remodelado auricular.	32 -
1.6.2.3.1. Remodelado eléctrico.....	32 -
1.6.2.3.2. Remodelado contráctil	34 -
1.6.2.3.3. Remodelado estructural	34 -
1.6.2.3.4. Progresión de la FA.....	35 -
1.7. Mantenimiento del ritmo sinusal.	37 -
1.7.1. Recurrencia arrítmica: Concepto, tipos y predictores.	37 -
1.7.2. Importancia de mantener el ritmo sinusal. Control del ritmo.....	39 -
1.7.3. Las nuevas estrategias de mantenimiento del ritmo sinusal.	41 -
1.7.3.1. Nuevos fármacos antiarrítmicos	42 -
1.7.3.2. Ablación de Venas pulmonares (VVPP).....	43 -
1.8. FA y patología aórtica: remodelado vascular de la raíz aórtica y esclerosis valvular aórtica	46 -
1.8.1. Esclerosis aórtica	46 -
1.8.1.1. Definición	46 -
1.8.1.2. Esclerosis aórtica como marcador de enfermedad cardiaca.	49 -

1.8.1.3.	Esclerosis aórtica. Aterosclerosis e inflamación sistémica.-----	50 -
1.8.1.3.1.	Esclerosis aórtica y aterosclerosis-----	50 -
1.8.1.3.2.	Esclerosis aórtica e inflamación.-----	52 -
1.8.2.	Raíz aórtica-----	53 -
1.8.2.1.	Anatomía y fisiología de la raíz aórtica.-----	53 -
1.8.2.2.	Remodelado aórtico. Papel de la aterosclerosis.-----	57 -
2.	HIPÓTESIS DE TRABAJO-----	61 -
3.	OBJETIVOS -----	65 -
4.	MATERIAL Y MÉTODOS-----	69 -
4.1.	Diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión-----	71 -
4.2.	Consulta de inclusión-----	72 -
4.2.1.	Electrocardiografía-----	72 -
4.2.2.	Análisis sanguíneo.-----	73 -
4.2.3.	Ecocardiografía.-----	74 -
4.2.4.	Seguimiento de pacientes. Definición de recurrencia.-----	77 -
4.2.5.	Análisis estadístico.-----	78 -
5.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO-----	81 -
6.	RESULTADOS-----	91 -
6.1.	Esclerosis aórtica-----	93 -
6.1.1	Análisis descriptivo de la variable esclerosis aórtica:-----	94 -
6.2.	Raíz aórtica-----	96 -
6.2.1.	Análisis descriptivo de la variable raíz aórtica -----	97 -
6.3.	Recurrencia -----	99 -
6.3.1.	Morfología de la onda P (DTNV1) y recurrencia arrítmica.-----	103 -
6.3.2.	Válvula aórtica y recurrencia arrítmica:-----	107 -
6.3.2.1.	Esclerosis valvular aórtica y su relación con otras variables. Impacto univariante de la esclerosis aórtica.-----	107 -
6.3.2.2.	Análisis de supervivencia. Relación entre la esclerosis aórtica y la recurrencia de FA.-----	110 -
6.3.2.3.	Análisis de supervivencia. Esclerosis aórtica y dilatación auricular izquierda.-----	110 -
6.3.3.	Raíz aórtica y recurrencia arrítmica.-----	113 -
6.3.3.1.	Raíz aórtica y su relación con otras variables. Impacto univariante de la raíz aórtica.-----	113 -
6.3.3.2.	Correlación -----	114 -
6.3.3.3.	Relación entre el valor de la raíz aórtica y la recurrencia de FA. Curva ROC.-----	115 -
6.3.3.4.	Análisis de supervivencia: Curvas de Kaplan-Meier -----	116 -
6.3.3.5.	Análisis de supervivencia. Raíz aórtica y dilatación auricular izquierda.-----	117 -
6.4.	Análisis multivariante-----	119 -

6.5.	Efecto aditivo de las variables esclerosis aórtica y raíz aórtica.-----	120 -
7.	<i>DISCUSIÓN</i> -----	123 -
7.1.	Válvula aórtica y FA-----	128 -
7.1.1.	Esclerosis aórtica y FA.-----	128 -
7.1.2.	Esclerosis aórtica y los distintos tipos de FA.-----	138 -
7.1.3.	Esclerosis aórtica y recurrencia de FA.-----	141 -
7.2.	Raíz aórtica y FA.-----	147 -
7.2.1.	FA y remodelado vascular.-----	147 -
7.2.2.	La dimensión de la raíz aórtica y las diferentes formas de FA.-----	148 -
7.2.3.	Raíz aórtica y recurrencia arrítmica.-----	155 -
	Implicaciones clínicas -----	159 -
8.	<i>LIMITACIONES</i> -----	161 -
9.	<i>CONCLUSIONES</i> -----	165 -
10.	<i>RESUMEN</i> -----	169 -
11.	<i>ANEXO</i> -----	173 -
12.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i> -----	187 -

Índice de Figuras

Figura 1. Registro electrocardiográfico en FA.....	- 3 -
Figura 2. Clasificación de la FA según las actuales guías de la Sociedad Europea de Cardiología.	- 4 -
Figura 3. Huáng Di	- 4 -
Figura 4. Jean Basptiste Sénac (1693-1770).....	- 5 -
Figura 6. “Pulso inaequalis et irregularis” por Einthoven. Colección de Farzan Filsoufi, M.D.	- 6 -
Figura 5. William Einthover (1860- 1927).....	- 6 -
Figura 7. Sir Thomas Lewis.....	- 6 -
Figura 8. Predicción de prevalencia de FA en la población de Estados Unidos. Estudio Olmsted County.	- 7 -
Figura 9. Curvas de supervivencia para cualquier causa de mortalidad durante un año dependiendo del tipo basal de FA ¹	- 10 -
Figura 10. FA e insuficiencia cardiaca.	- 12 -
Figura 11. Calidad de vida y FA.	- 13 -
Figura 12. Estudio COCAF: coste anual del cuidado del paciente con FA ³⁹ ..	- 14 -
Figura 13. Prevalencia de FA según clase funcional de la NYHA para disnea.	- 17 -
Figura 14. Prevalencia de FA según género en función de la edad. ¹⁰	- 20 -
Figura 15. Fisiopatología de la FA: Teorías	- 26 -
Figura 16. Teoría del círculo principal (“leading circle”) de Allesie. Papel de la longitud de onda en la estabilidad de la FA según la teoría del círculo principal.....	- 28 -
Figura 17. Teoría de los rotores.	- 29 -
Figura 18. Venas pulmonares: zona transicional entre el músculo atrial y la vena pulmonar.	- 30 -
Figura 19. Fisiopatología de la FA: mecanismos subyacentes.	- 31 -
Figura 20. Componentes del remodelado atrial en la FA: eléctrico, contráctil y estructural.	- 32 -
Figura 21. Remodelado eléctrico en la FA.....	- 33 -
Figura 22. Remodelado estructural auricular progresivo en la historia natural de la FA. Modificado de Cosío y col.....	- 36 -
Figura 23. Escala de HATCH. Capacidad predictiva de progresión arrítmica según puntuación de la escala.....	- 36 -
Figura 24. Prevalencia del RS en el grupo control del ritmo. Estudio AFFIRM-37 -	- 37 -
Figura 25. Ablación de venas pulmonares.	- 44 -

Figura 26. Válvula aórtica esclerosada	- 46 -
Figura 27. Progresión enfermedad valvular aórtica calcificada.	- 47 -
Figura 28. Prevalencia de la valvulopatía aórtica en el Estudio Cardiovascular de Salud.	- 47 -
Figura 29.- Imágenes ecocardiográficas comparativas de válvula normal en paraesternal eje corto (A) y zoom en paraesternal eje largo (B) y una válvula aórtica esclerosada en eje corto (C) y eje largo (D).	- 49 -
Figura 30. Esquema anatómico de la raíz aórtica	- 53 -
Figura 31. Estructura de la pared aórtica.	- 55 -
Figura 32. Raíz aórtica, modo de medida en ecocardiografía bidimensional y modo M	- 56 -
Figura 33. Remodelado vascular	- 58 -
Figura 34.- Población de estudio.....	- 71 -
Figura 35. Modo de medida de la deflexión terminal negativa en V1.	- 73 -
Figura 36. Cálculo del filtrado glomerular según fórmula de MDRD ("Modification in diet in renal disease").....	- 73 -
Figura 37. Cálculo masa ventricular izquierda	- 75 -
Figura 38. Dimensiones de la aurícula izquierda	- 75 -
Figura 39. Imagen ecocardiográfica de una válvula aórtica esclerosada	- 76 -
Figura 40. Raíz aórtica: Modo de medida ecocardiográfico según las recomendaciones actuales de las Sociedades de Ecocardiografía.	- 76 -
Figura 41. Esquema de seguimiento de los enfermos.	- 77 -
Figura 42. Esclerosis aórtica (%) en función de tipo de FA.....	- 93 -
Figura 43: Dimensión media de la raíz aórtica según tipo de FA	- 96 -
Figura 44. Curva de supervivencia (Kaplan Meier)	- 99 -
Figura 45. Deflexión terminal negativa en V1 y el porcentaje de recurrencia arrítmica anual	- 103 -
Figura 46. Curvas de Kaplan Meier. DTNV1 y recurrencia de FA.....	- 106 -
Figura 47. Recurrencia arrítmica en función de la existencia de esclerosis aórtica.	- 107 -
Figura 48. Esclerosis aórtica y recurrencia de FA. Curva de Supervivencia (Kaplan-Meier).	- 110 -
Figura 49. Esclerosis aórtica y recurrencia de FA. Aurícula izquierda no dilatada. Curva de Supervivencia (Kaplan-Meier)	- 111 -
Figura 50. Esclerosis aórtica y recurrencia de FA. Aurícula izquierda dilatada. Curva de Supervivencia (Kaplan Meier).....	- 112 -
Figura 51. Dimensión de la raíz aórtica en función de la recurrencia de FA ...	- 113 -
Figura 52.- Curva ROC: Raíz aórtica y recurrencia de FA	- 116 -
Figura 53. Curva de Supervivencia: Raíz aórtica y recurrencia de FA. Análisis de Kaplan-Meier	- 117 -
Figura 54. Curvas de supervivencia. Raíz aórtica, recurrencia de FA y Aurícula izquierda no dilatada (Kaplan-Meier)	- 118 -

Figura 55. Curvas de supervivencia. Raíz aórtica y recurrencia de FA en pacientes con aurícula izquierda dilatada (Análisis de Kaplan-Meier) ...	- 119 -
Figura 56.- Curvas Supervivencia. Efecto aditivo esclerosis aórtica y raíz aórtica.	- 121 -
Figura 57. Fisiopatología de la esclerosis aórtica.	- 128 -
Figura 58. Esquema gráfico del remodelado del cardiomiocito inducido por estiramiento (“stretching” atrial).....	- 132 -
Figura 59. Distensión (“Stretching”) auricular y remodelado atrial. Esclerosis aórtica como factor causal de esta distensión parietal de la aurícula izquierda.	- 133 -
Figura 60. Remodelado estructural auricular progresivo en la historia natural de la FA: probable papel de la Esclerosis aórtica. Adaptación de Cosío y col. ¹⁹⁸	- 134 -
Figura 61. Remodelado estructural auricular progresivo en la historia natural de la FA. Modificado de Cosío y col.....	- 138 -
Figura 62. Remodelado auricular en la historia natural de la FA. Papel de la esclerosis aórtica.	- 142 -
Figura 63. Distensión (“Stretching”) auricular y remodelado atrial	- 143 -
Figura 64. Remodelado vascular	- 149 -
Figura 65. Estructura conceptual de las adaptaciones cardiovasculares al aumento de rigidez arterial por el envejecimiento. ³³¹	- 152 -
Figura 66. Distensión auricular y remodelado estructural atrial: Mecanismos. Papel del remodelado vascular aórtico	- 153 -
Figura 67. Remodelado vascular aórtico como factor influyente en el sustrato auricular.	- 157 -

Índice de tablas

Tabla 1. Predicción de riesgo de FA a los diez años según la puntuación del riesgo del Framingham Heart Study ¹⁰⁸	- 24 -
Tabla 2. Resumen de los resultados de los estudios comparando estrategias de control del ritmo y control de la frecuencia cardiaca.	- 41 -
Tabla 3. Factores clínicos asociados con la esclerosis aórtica comparados con la enfermedad coronaria en la cohorte de Framingham (análisis multivariante*).	- 50 -
Tabla 4. Comparativa entre la enfermedad valvular aórtica calcificada y la aterosclerosis. ²⁵⁴	- 51 -
Tabla 5. Dimensiones normales de la raíz aórtica en adultos. Erbel y col. ^{270, 276}	- 57 -
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes.	- 72 -
Tabla 7. Características basales de la población en estudio	- 84 -
Tabla 8. Características basales de la población a estudio: Tratamiento farmacológico.....	- 85 -
Tabla 9. Características electrocardiográficas de la población a estudio.	- 86 -
Tabla 10. Características basales de la población: analítica.....	- 87 -
Tabla 11. Características de la población basal. Ecocardiografía.....	- 89 -
Tabla 12. Análisis descriptivo de la variable esclerosis aórtica (variables cuantitativas).....	- 94 -
Tabla 13. Análisis descriptivo de la variable esclerosis aórtica (variables cuantitativas).....	- 95 -
Tabla 14. Raíz aórtica y tipos de FA	- 96 -
Tabla 15. Análisis descriptivo de la raíz aórtica (variables cualitativas) ...	- 97 -
Tabla 16. Análisis descriptivo raíz aórtica: correlación (variables cuantitativas)	- 98 -
Tabla 17. Variables analizadas en el análisis univariante	- 100 -
Tabla 18.- Análisis univariante. Recurrencia arrítmica (variables cualitativas) -	101 -
Tabla 19. Análisis univariante. Recurrencia arrítmica (variables cuantitativas)-	102 -
Tabla 20. Relación de la DTNV1 con otras variables de impacto en la recurrencia de FA.....	- 104 -
Tabla 21. Análisis univariante. Relación de la DTNV1 con otras variables de impacto en la recurrencia de FA	- 105 -
Tabla 22. Relación de la esclerosis aórtica con otras variables de impacto en la recurrencia de FA.....	- 108 -

Tabla 23. Análisis univariante. Relación de la esclerosis aórtica con otras variables de impacto en la recurrencia de FA	- 109 -
Tabla 24 Análisis univariante raíz aórtica (Variables cualitativas).....	- 114 -
Tabla 25. Análisis de correlación de la raíz aórtica con el resto de variables. -	115 -
Tabla 26. Análisis multivariante (Regresión de Cox).....	- 120 -

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Definición.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más prevalente que se caracteriza por:

1. Su patrón electrocardiográfico típico en el que las ondas P sinusales son sustituidas por oscilaciones rápidas de la línea de base (ondas f) que varían en amplitud, morfología, duración y frecuencia. La respuesta ventricular es completamente irregular y rápida si la conducción aurículo-ventricular está conservada.
2. Una activación auricular de alta frecuencia, entre 500 a 700 ciclos por minuto, caótica y desorganizada, que se asocia con la pérdida de la función mecánica auricular efectiva.

La FA es denominada *delirium cordis* como consecuencia de su ritmo completamente irregular.



Figura 1. Registro electrocardiográfico en FA.

Las dos características electrocardiográficas propias de la FA están presentes en este registro: las ondas de actividad rápida fibrilatoria auricular (ondas f) de morfología variable y la irregularidad de la respuesta ventricular (intervalo RR).

1.2. Clasificación

La clasificación recogida en las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología² divide la FA en cinco categorías en función de la presentación y la duración de la arritmia (Figura 2):

1. *FA diagnosticada por primera vez:* Categoría arrítmica en el momento de su primer diagnóstico cuando previamente se desconoce la existencia de la misma, independientemente de la duración, la presencia y la gravedad de los síntomas asociados.

2. *FA paroxística*: Aquella que finaliza de forma espontánea en menos de siete días y usualmente en las primeras 24 horas.
3. *FA persistente*: Episodio de FA de duración superior a siete días o que para su terminación requiere cardioversión farmacológica o eléctrica.
4. *FA persistente de larga duración*: FA de duración mayor a un año en la que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo con la intención de recuperar la actividad sinusal normal.
5. *FA permanente*: Forma de FA perdurable en el tiempo, refractaria a la cardioversión que es aceptada tanto por el paciente como por el médico.

El paciente en cualquiera de estas categorías puede presentar sintomatología o permanecer completamente asintomático (*formas silentes*).

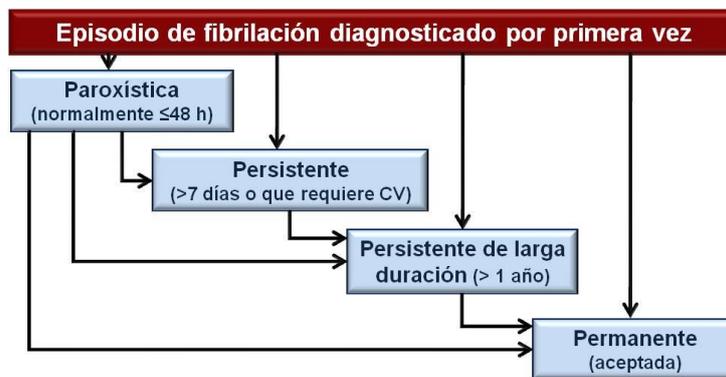


Figura 2. Clasificación de la FA según las actuales guías de la Sociedad Europea de Cardiología.

1.3. Reseña histórica.

En la bibliografía las primeras descripciones científicas que indiscutiblemente hacen referencia a la FA, la definen por hallazgos exploratorios, como un pulso irregular y caótico asociado a un pronóstico adverso.

Posiblemente la primera cita sobre este ritmo auricular anárquico se remonta a la Civilización China³ en el “*Canon de Medicina Interna del Emperador Amarillo, Preguntas Sencillas*” - Huáng Dì Nèi Jīng, Sù Wèn,



Figura 3. Huáng Dì

considerada la recopilación más antigua de la medicina china (12598 y 1696 a. C.). Figura 3.

En la Edad Media (1.187 d. C.), Moisés Maimónides en varios de sus aforismos describió un pulso totalmente irregular que con alta probabilidad hiciera referencia a la FA.

Casi cinco siglos más tarde, en el año 1628, el investigador William Harvey observó directamente, por primera vez, la fibrilación de la aurícula en el corazón de un animal moribundo, describiéndola como las “ondulaciones” inefectivas de la aurícula derecha justo antes de la muerte animal⁴.

El francés, Jean Baptist de Sénac (1.693- 1.770), médico de Luis XV intentó explicar las palpitations que le referían sus pacientes; relacionando los



Figura 4. Jean Basptiste Sénac (1693-1770)

hallazgos obtenidos en las necropsias de los enfermos que referían este síntoma clínico con la patología de la válvula mitral. En base a esto, expuso diferentes teorías sobre el origen de las palpitations: *"el reflujo sanguíneo hacia las aurículas provoca contracciones más fuertes que precipitan necesariamente palpitations"*⁵ y *"las aurículas originan palpitations cuando se distienden por el aumento de su volumen "*. Además, de un modo intuitivo, Sénac propuso el posible origen ectópico de la

FA: *"el origen de las palpitations no es el mismo que el latido cardíaco normal"*⁵.

A principios del siglo XIX (1827), Robert Adams, con la ayuda del estetoscopio de Laennec, comunicó la asociación existente entre la estenosis mitral y la irregularidad del pulso arterial. Adams consideró esta alteración del ritmo como un signo propio de esta valvulopatía^{3, 6}, afirmando en 1827: *"la actividad cardíaca extremadamente irregular es casi patognomónica de estenosis mitral"*⁷. Hasta este momento histórico todas las descripciones habían sido realizadas de forma indirecta sin ningún dato exploratorio objetivo. Sin embargo, en 1863, Etienne Marey fue el primero en publicar el registro del pulso arterial en un paciente con FA y estenosis mitral⁶. Posteriormente, con el

análisis simultáneo de las de curvas de presión arterial y venosa, el escocés Sir James Mackenzie (1853-1925) demostró la ausencia en el pulso yugular de la onda presistólica durante “el pulso irregular perpetuo”.

Sin lugar a dudas, el descubrimiento más relevante que permitió avanzar en el diagnóstico de la FA fue la invención del electrocardiógrafo por William Einthoven en 1900. Seis años después (1906), Einthoven realizó el primer registro electrocardiográfico humano de FA, que identificó la irregularidad de los complejos ventriculares, pero no logró detectar la actividad auricular anómala por las distorsiones eléctricas registradas. Einthoven denominó a este patrón electrocardiográfico como “*pulso inaequalis et irregularis*” sin especular sobre su mecanismo causante.

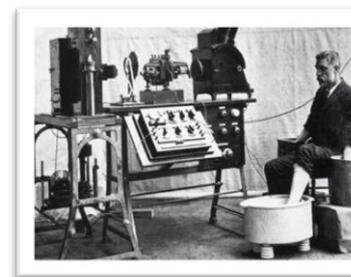


Figura 5. William Einthoven (1860- 1927)

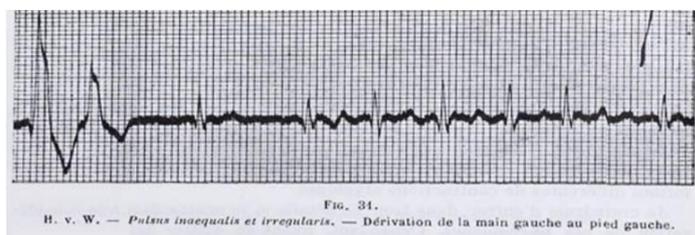


Figura 6. “Pulso inaequalis et irregularis” por Einthoven. Colección de Farzan Filsoufi, M.D.

En 1907, Arthur Cushny⁸, profesor de Farmacología en el University College de Londres, publica el primer informe de un caso clínico postquirúrgico con un ritmo totalmente irregular que denominó *delirium cordis*. Poco después, en 1909 y 1910, y prácticamente de forma simultánea, Sir Thomas Lewis⁹ en Londres y Rothberger y Winterberg en Viena establecieron la FA como una entidad clínica independiente y, al mismo tiempo, describieron sus características electrocardiográficas.



Figura 7. Sir Thomas Lewis

1.4. Epidemiología

1.4.1. Prevalencia de FA

La FA (FA) constituye, en la actualidad, la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la práctica clínica diaria. Como norma general, se acepta que la prevalencia en la población general es de 0,4 a 1%, afectando a 4,5-6 millones de personas en Europa y a 2,3 millones en EEUU.

Sin embargo, si analizamos diferentes estudios epidemiológicos estadounidenses las estimaciones de prevalencia arrítmica son muy variables. En el estudio realizado en el estado de California en los años 1996-1997, la prevalencia de FA en hombres oscilaba entre el 0,2% en menores de 55 años y el 11,1% en mayores de 85 años. Las cifras en la población femenina variaba entre el 0,1% y el 9,1% en los mismos grupos de edad¹⁰.

La prevalencia de la FA en las últimas décadas lejos de mantenerse estable, ha experimentado un importante incremento como evidencia el Estudio de Framingham¹¹ donde a lo largo de un periodo de veinte años (1968-1989) la prevalencia de la FA ajustada por edad mostró una tendencia clara al aumento, más acentuada en el caso de los hombres que de las mujeres.

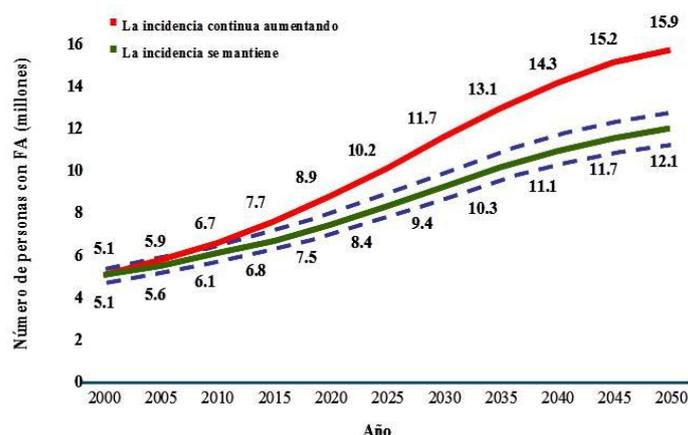


Figura 8. Predicción de prevalencia de FA en la población de Estados Unidos. Estudio Olmsted County.

Según estos cálculos estimatorios, en el año 2050 de 12 a 16 millones de sujetos padecerán FA en EEUU¹².

Por otro lado, las previsiones futuras consideran que la prevalencia de FA aumentará en los próximos años de un modo notable. Go *et al.* consideran

que el número de pacientes con esta patología arrítmica en EEUU en el año 2050 será 2.5 veces mayor que el actual, alcanzando la cifra de 5,6 millones de enfermos¹⁰. Existen estudios más pesimistas como el estudio Olmsted County que afirma que en el año 2050 existirían 12,1 millones de personas con FA si su incidencia se mantuviera dentro de los parámetros actuales y 15,9 millones si ésta sufriera un incremento significativo¹². Figura 8. El envejecimiento de la población, la mejora en los tratamientos y el aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedades cardiovasculares son algunas de las causas que justificarían este aumento futuro de prevalencia de la FA^{10, 12}.

1.4.2. Incidencia de FA

Según varios estudios de cohortes de los años 90¹²⁻¹⁴, la incidencia de la FA por cada 1000 personas/año se estima en 3,1 en hombres y 1,9 en mujeres menores de 64 años de edad. El aumento de la incidencia con la edad es pronunciado; así, en la siguiente década de edad asciende a 19,2 por cada 1.000 personas/año y se eleva a 31,4 y 38 entre octogenarios.¹⁵ Estos estudios aprecian un aumento relativo global del 12,6% a lo largo de 21 años en la incidencia ajustada por edad y sexo.¹²

1.4.3. Situación epidemiológica en España

El diseño de los registros realizados en España no permite conocer la incidencia exacta de la FA en nuestro país, si bien los cálculos de prevalencia descritos son similares con las cifras de los estudios europeos y americanos.

En España, el estudio epidemiológico PREV-ICTUS, publicado en 2007¹⁶, calculó la prevalencia de la FA en un 8,5%. Esta cifra aumentaba linealmente con la edad desde el 4,5% en sujetos entre 60 y 64 años hasta un 16,5% en mayores de 85 años; con una prevalencia en varones ligeramente superior que en mujeres ($p= 0,036$)¹⁶. Si extrapoláramos la incidencia señalada por Miyasaka *et al.*¹², en el año 2050 habrá en España cerca de dos millones de personas con FA, cifras que sugieren que esta arritmia es un problema de magnitud muy importante y creciente también en España .

En la actualidad, la Sociedad Española de Cardiología está realizando un estudio, el proyecto OFRECE (*Observación de Fibrilación y Enfermedad Coronaria en España*), que analizará la prevalencia de FA y angina estable en la población general en España. Los resultados, previstos para el presente año (2012), aportarán información relevante sobre la prevalencia real de la FA en la población española mayor de 40 años.

1.4.4. Riesgo de FA a lo largo de la vida

La cohorte de Framingham (*Framingham Study*), con información de más de 8.700 sujetos seguidos durante más de treinta años (1968-1999), equivalente a 176.166 personas-año de seguimiento, señala que una de cada siete personas, incluso en ausencia de insuficiencia cardiaca o enfermedad coronaria, desarrollarían FA a lo largo de su vida, es decir, existe un riesgo relativo del 16% de presentar FA, porcentaje que asciende al 25% en mayores de 40 años (uno de cada 4 individuos)¹⁷. El riesgo relativo en edades más avanzadas, por el rápido aumento de la incidencia de la FA con la edad, apenas se reduce. A los setenta años se estima una probabilidad de padecer FA en el resto de su vida, del 24.3% en hombres y del 23% en mujeres, siendo del 22.7% y del 21.6%, respectivamente, a la edad de 80 años.

1.5. Importancia socio sanitaria

1.5.1. Morbimortalidad asociada a la FA.

La importancia de la FA no sólo radica en sus altas cifras de prevalencia, sino que también produce una elevada morbimortalidad, en su mayor parte, determinada por sus complicaciones. En la actualidad, el estudio de la propia arritmia y sus implicaciones en la salud de la población afectada, ha permitido que la FA no se conciba como una patología “benigna”, sino como un problema sanitario de importancia creciente, que requiere un proceso de diagnóstico y tratamiento individualizado que intente evitar sus potenciales complicaciones.

1.5.1.1. Mortalidad y FA

Varios estudios de cohortes han mostrado que en la población general la FA se asocia con un incremento de mortalidad, entre 1,5 a 1,9 veces superior respecto a controles sin FA, con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular^{14, 18}.

La European Heart Survey¹ con una población de análisis de 5.333 pacientes diagnosticados de FA, en los años 2003 y 2004, seguidos durante un año, registró una mortalidad global del 5.3%, siendo el 67% por causas cardiovasculares. La mortalidad fue mayor en pacientes con FA de reciente diagnóstico (5,7%) y en aquellos con formas permanentes (8,2%) respecto de los individuos con FA paroxísticas y persistentes.

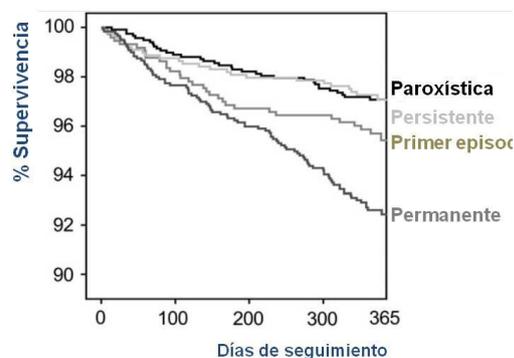


Figura 9. Curvas de supervivencia por cualquier causa de mortalidad durante un año dependiendo del tipo basal de FA¹

1.5.1.2. Morbilidad asociada a la FA

1.5.1.2.1. Accidentes cerebrovasculares

La FA se asocia un estado protrombótico que facilita la formación de trombos intracardiacos, principalmente en la orejuela auricular izquierda¹⁹. De este modo, constituye un importante factor de riesgo tromboembólico y, por ello, de desarrollo de accidente cerebrovasculares (ACV).

La FA quintuplica el riesgo de accidentes cerebrovasculares con respecto a la población general ajustada por la edad²⁰⁻²³ y es responsable de hasta un 15 a un 25% de los mismos, alcanzando el 35% en la población mayor de 80 años^{17, 24-25}. Además, existe evidencia que hasta el 90% de los trombos que se observan en pacientes con FA no valvular se ubican en la aurícula izquierda y más específicamente en su orejuela.

Este riesgo embolígeno además de aumentar con la edad de los pacientes, es influenciado con la coexistencia de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca o antecedentes de accidentes cerebrovasculares previos.

1.5.1.2.2. Insuficiencia cardiaca.

La FA y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) están interrelacionadas, de tal forma, que la existencia de esta arritmia promueve la aparición de ICC y la presencia de ésta favorece el desarrollo de FA.

En datos numéricos, hasta un 30-40% de los enfermos con insuficiencia cardiaca tienen FA y la ICC sintomática (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) está presente en un 30% de los pacientes con FA²⁶⁻²⁷. Por ello, se puede afirmar que la ICC puede ser tanto causa como consecuencia de la FA.

La ICC bien por la sobrecarga hemodinámica atrial de presión y/o volumen que ocasiona, por la existencia de disfunción valvular o por la activación neurohormonal crónica secundaria, favorece el inicio y la perpetuación de la FA. Además, la ICC puede ser el resultado de la FA, como es el caso de la taquimiocardiopatía²⁸⁻²⁹ o la descompensación hemodinámica en la fase inicial aguda de la FA³⁰.

Como se ha demostrado en estudios experimentales, una frecuencia ventricular persistentemente elevada genera un remodelado ventricular con dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo denominado *taquimiocardiopatía*. Se han propuesto varios mecanismos que expliquen esta afectación miocárdica: la depleción de los depósitos energéticos por alteraciones estructurales y funcionales en las mitocondrias, la isquemia miocárdica con el consecuente aturdimiento miocárdico, las alteraciones en el metabolismo del calcio intracelular, el remodelado celular y de la matriz extracelular que da lugar a un alineamiento estructural anómalo miocitario y la pérdida de cardiomiocitos por apoptosis.

El comienzo de la FA puede producir una disminución del gasto cardiaco de origen multifactorial. La pérdida de la sincronía auriculoventricular, las rápidas e irregulares frecuencias ventriculares y la reducción del flujo sanguíneo miocárdico reducen el gasto cardiaco hasta un 20%³¹⁻³² ; la repercusión hemodinámica es máxime en aquellos pacientes con ventrículos izquierdos poco distensibles en los que la contribución auricular al llenado ventricular tiene un papel primordial. Existen otros factores que también pueden contribuir en el desarrollo de ICC en estos pacientes, como son la acción inotrópica negativa de los fármacos antiarrítmicos y la existencia de comorbilidades.

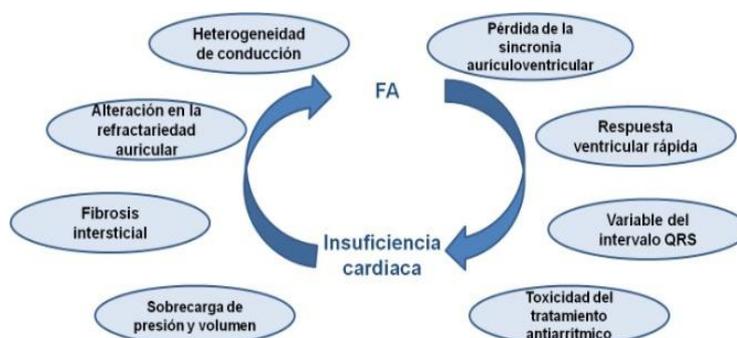


Figura 10. FA e insuficiencia cardiaca.

La FA promueve la ICC, y ésta, la FA. Mecanismos que contribuyen a esta interrelación. Adaptado de Maisel et al., 2003³³

1.5.1.2.3. Demencia

Existen evidencias que consideran que la disfunción cognitiva puede estar relacionada con la presencia de FA. Algunos estudios observacionales indican que lesiones cerebrales isquémicas embólicas asintomáticas, pueden contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con FA en ausencia de un accidente cerebrovascular manifiesto e, incluso, revelan la existencia de alteraciones estructurales, como la atrofia del hipocampo, relacionadas con la pérdida de capacidades mentales como el aprendizaje, la memoria, la atención y las funciones ejecutivas³⁴.

1.5.1.2.4. Calidad de vida

En los últimos años se ha demostrado que la FA repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Dorian *et al.* utilizando

una escala validada de calidad de vida, SF-36 score, en pacientes con FA, enfermos tras un infarto agudo de miocardio y controles sanos, demostraron el impacto negativo de la FA en la calidad de vida. Los pacientes con FA obtuvieron menores puntuaciones en varias dimensiones del estado de salud como la percepción de salud general, la funcionalidad física y social o la salud mental.

Esta pérdida de calidad de vida se ve condicionada por el tipo de FA. Así, los pacientes con FA paroxística exhiben una peor calidad de vida que aquellos con formas permanentes, probablemente por la imprevisibilidad de los episodios arrítmicos.

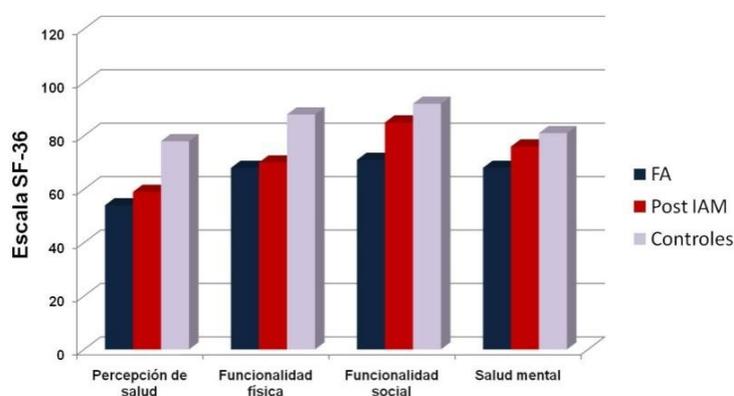


Figura 11. Calidad de vida y FA.

Los pacientes con FA obtienen peores puntuaciones en las escalas de calidad de vida que los controles sanos, y no existen diferencias significativas si se comparan con los pacientes que han sufrido un infarto³⁵. FA: FA. Post IAM: post infarto agudo de miocardio

1.5.2. Repercusión en el sistema sanitario

Dados los alarmantes datos epidemiológicos y la repercusión que ocasiona en la atención y en el gasto sanitario, la FA es uno de los principales problemas sanitarios de la actualidad. Ocasiona frecuentes hospitalizaciones, necesidad de tratamientos farmacológicos prolongados y procedimientos terapéuticos asociados a comorbilidades y complicaciones. Por ello, la FA precisa de una importante utilización de recursos sanitarios y económicos, que se ha incrementado de manera importante en los últimos años y que se espera, dada su tendencia epidemiológica, que continúe aumentando en las próximas décadas³⁶.

En nuestro país la FA de reciente comienzo es responsable de entre el 18 al 26% de las consultas de cardiología y del 0,54% de las consultas en servicios de urgencias hospitalarias. En los últimos años, las hospitalizaciones por FA se han incrementado sustancialmente, multiplicándose por dos a tres veces³⁶ y representan un tercio de las hospitalizaciones causadas por arritmias cardiacas³⁷⁻³⁸.

El estudio COCAF (*Cost of Care in Atrial Fibrillation*)³⁹ analizó el coste económico anual medio de la asistencia y el tratamiento de la FA en Francia. El valor medio ascendía a 3.203 euros anuales (2.586 euros las formas paroxísticas y 3.579 euros las persistentes) siendo la hospitalización el principal contribuyente (52%) seguido por el tratamiento farmacológico (23%). Los factores predictivos de un mayor coste fueron: la presencia de ICC, la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase III. Figura 12.

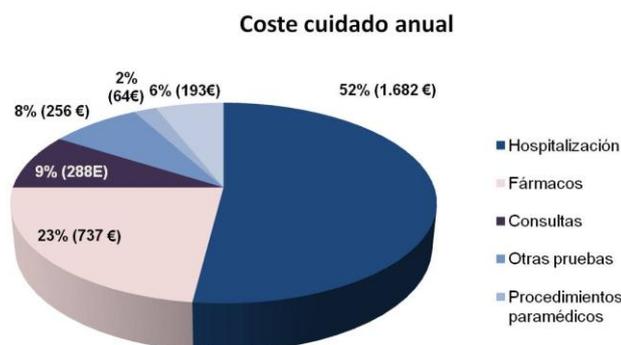


Figura 12. Estudio COCAF: coste anual del cuidado del paciente con FA ³⁹

Sin embargo, es probable que estos datos numéricos, principalmente asociados al tratamiento hospitalario, sean un pálido reflejo de los costes reales ocasionados por la FA y las graves complicaciones que potencialmente puede producir. Pese a la importancia creciente de esta patología y la repercusión que supone para el sistema sanitario y la sociedad en conjunto, en la actualidad, no existe una información adecuada que evalúe la magnitud del problema con la precisión y exactitud deseables.

Una identificación precoz de los pacientes con riesgo de padecer esta arritmia, podría permitir la actuación individualizada, preventiva y terapéutica, en su caso, disminuyendo los costes sanitarios derivados de esta patología.

1.6. Etiopatogenia

1.6.1. Etiología

La FA se presenta, en la mayoría de los casos, en pacientes con cardiopatías estructurales.

Además, existe un grupo importante de individuos, en los que el proceso arrítmico no se vincula directamente con este origen, sino con otras patologías subyacentes conocidas. Por otra parte, en un porcentaje significativo de enfermos con FA, del 15 al 30%, no se identifica ninguna de las etiologías anteriormente referidas; en estos casos, la FA recibe el calificativo de aislada o primaria.

1.6.1.1. Origen cardiológico

La FA está asociada, en algunos casos, a diferentes patologías cardiovasculares²⁶⁻²⁷. Éstas no son solamente potenciales factores causales arrítmicos sino que también se manifiestan como marcadores de riesgo cardiovascular total y/o del daño cardíaco².

a) Cardiopatía hipertensiva

La hipertensión arterial incrementa el riesgo de desarrollo de FA hasta en 1,42 veces^{2, 26-27, 40}. La alta prevalencia de este factor de riesgo cardiovascular condiciona que la cardiopatía hipertensiva sea el agente factor causal más frecuente en los pacientes con FA; así pues, el 60% de los pacientes con FA son hipertensos y la hipertensión es la responsable de hasta el 14% de la FA en la población general^{13, 23}.

Además la hipertensión arterial no sólo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA, sino también para sus complicaciones, como son los accidentes cerebrovasculares y la tromboembolia sistémica ².

b) Cardiopatía valvular

El estudio de Framingham ya establecía que la cardiopatía valvular era un factor de riesgo para el desencadenamiento de FA²³, y que la valvulopatía reumática era el más potente factor predictor de esta arritmia. En la actualidad, aproximadamente el 30% de los pacientes con FA padecen una valvulopatía ²⁶⁻²⁷.

Valvulopatía mitral. La sobrecarga hemodinámica de presión y volumen atrial existente en la patología mitral favorece la aparición frecuente y precoz de FA. En algunas de las series, hasta el 40% de los enfermos con estenosis mitral y el 75% con insuficiencia mitral desarrollan FA. Como consecuencia de estos porcentajes, en el pasado la FA llegó a denominarse pulso mitral.

No sólo las alteraciones funcionales de la válvula mitral se han asociado con la FA, sino que alteraciones estructurales determinadas ecocardiográficamente, como la calcificación del anillo mitral, también se han relacionado con una mayor tasa de incidencia arrítmica ⁴¹.

Valvulopatía aórtica.- La FA ocurre en fases tardías de la enfermedad valvular aórtica; su presencia sugiere la existencia de valvulopatía mitral asociada o insuficiencia cardiaca. La incidencia de FA en la estenosis aórtica aislada se sitúa en torno al 1 % y se eleva al 8% en el caso de insuficiencia aórtica aislada. Cuando en ausencia de una valvulopatía aórtica no avanzada se desarrolla FA, es importante descartar la existencia de valvulopatía mitral asociada.

c) Cardiopatía isquémica.

La asociación existente entre la enfermedad coronaria y la FA es compleja. Aunque la cardiopatía isquémica está presente en más del 20% de la población con FA²⁶⁻²⁷, sin embargo, esta arritmia no es un hallazgo frecuente en la enfermedad coronaria estable (0.6%)⁴²⁻⁴³. Salvo que presente

complicaciones como la ICC o el paciente tenga antecedentes de infarto de miocardio.

La FA aparece transitoriamente en un porcentaje comprendido entre el 6 y el 10% de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio^{42, 44-46}. Existe la evidencia que estos enfermos tienen un pronóstico más adverso, siendo normalmente pacientes con enfermedad coronaria más grave, peor función sistólica ventricular y mayores presiones atriales.

d) Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En la insuficiencia cardiaca, como ya se ha señalado, la FA se observa un amplio porcentaje de los pacientes; éste varía dependiendo de la causa subyacente y la gravedad del fallo cardiaco. Según estudios realizados por la NYHA la prevalencia de la FA en pacientes con clase funcional I es del 4%; en los de clase funcional II y III, 25 y el 30% respectivamente, elevándose hasta el 50% en pacientes con clase funcional IV.

La existencia de ICC en pacientes con FA actúa como un marcador de mal pronóstico y de deterioro de la calidad de vida⁴⁷.

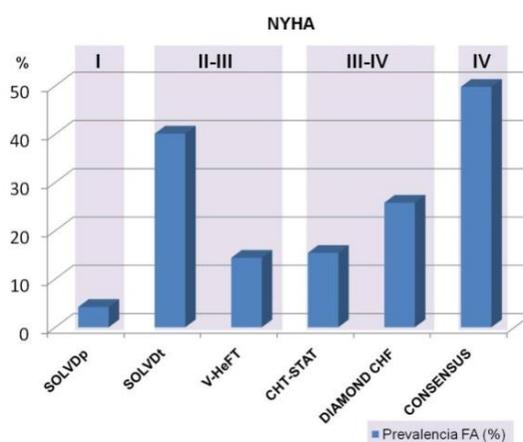


Figura 13. Prevalencia de FA según clase funcional de la NYHA para disnea.

La prevalencia de FA aumenta en función del grado de insuficiencia cardiaca que presente el paciente, alcanzando casi el 50% en enfermos en clase funcional IV de la NYHA. Modificado de Chad et al., 2004. CHT-STAT, Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trials Of Antiarrhythmic Therapy; DIAMON, Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; V-HeFT, Vasodilator Heart Failure Trial.

e) Miocardiopatías

La afectación del músculo miocárdico supone un riesgo aumentado de FA, especialmente en pacientes jóvenes². Por otro lado, el 10% de los pacientes con esta arritmia sufren una miocardiopatía²⁶⁻²⁷.

Miocardiopatía hipertrófica.- La FA se ha descrito en el 10 al 28% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MH) y está presente en el 5% en el momento del diagnóstico⁴⁸⁻⁵⁰.

El inicio de FA en estos enfermos, por la pérdida de la contribución auricular al llenado de un ventrículo izquierdo hipertrofiado y rígido, puede originar un rápido deterioro clínico y hemodinámico del paciente. Sin embargo, en la actualidad, su significación pronóstica en términos de morbimortalidad es motivo de controversia⁴⁹⁻⁵⁰.

Otras miocardiopatías.- Varias son las miocardiopatías asociadas a enfermedades sistémicas que, principalmente, por afectación del miocardio auricular se han descrito como factores causales de FA, entre ellas: la enfermedad de Chagas, la hemocromatosis, la amiloidosis con afectación cardíaca, el lupus eritematoso sistémico, etc. ...⁵¹

f) Cirugía cardíaca

La FA se ha registrado en un 30-40% de pacientes en el periodo postquirúrgico precoz tras una revascularización coronaria⁵²⁻⁵⁵, en el 37-50% tras una cirugía valvular^{52, 55-56} y en más del 60% de los pacientes después de una cirugía mixta valvular y coronaria^{52, 56}.

g) Enfermedades arrítmicas.

La FA se asocia, probablemente como consecuencia del remodelado auricular que produce, a la enfermedad del nodo sinusal, en muchas ocasiones constituyendo parte de síndrome bradicardia-taquicardia.

El 10 al 30% de los pacientes con el Síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) desarrollan FA que puede ser potencialmente grave, incluso letal, en

aquellos casos que la vía accesoria tiene conducción anterógrada y la rápida actividad auricular se transmite al ventrículo, pudiendo llegar a desencadenar fibrilación ventricular.⁵⁷

La FA puede también asociarse al flúter auricular, taquicardias por reentrada del nodo AV, a taquicardia auriculares (el fenómeno “taquicardia en taquicardia”), bloqueo aurículo-ventricular de primer grado y a la estimulación ventricular asincrónica con la aurícula en pacientes con disfunción sinusal.

1.6.1.2. Origen no cardiológico.

a) Asociados a factores de riesgo cardiovascular.

Edad y género

Como se señaló anteriormente, la presencia de FA aumenta con la edad. La prevalencia y la incidencia se duplican con cada diez años, llegando a alcanzar el 8 % y el 1% respectivamente en individuos mayores de 80 años.

Según los datos del estudio de la cohorte de Framingham, con un seguimiento medio de 38 años, los hombres tienen un riesgo mayor de desarrollar FA que las mujeres, tras haberse ajustado por otros condicionantes predisponentes incluida la edad. En la actualidad, la razón de esta preponderancia masculina no ha podido ser aún explicada⁵⁸.

El envejecimiento se acompaña de múltiples alteraciones en la estructura y función cardíacas que puede favorecer el desarrollo de FA como: la pérdida gradual de fibras nodales del nodo sinoauricular y su sustitución por tejido fibroadiposo, la infiltración del nodo sinoauricular por sustancia amiloide senil, la pérdida y el aislamiento del miocardio auricular y la reducción de la distensibilidad el ventrículo izquierdo derivada de la fibrosis ventricular que ocasiona sobrecarga hemodinámica y dilatación auricular izquierda.^{2, 59-61} Además, el envejecimiento se asocia a una mayor exposición a los factores predisponentes para el desarrollo de FA.

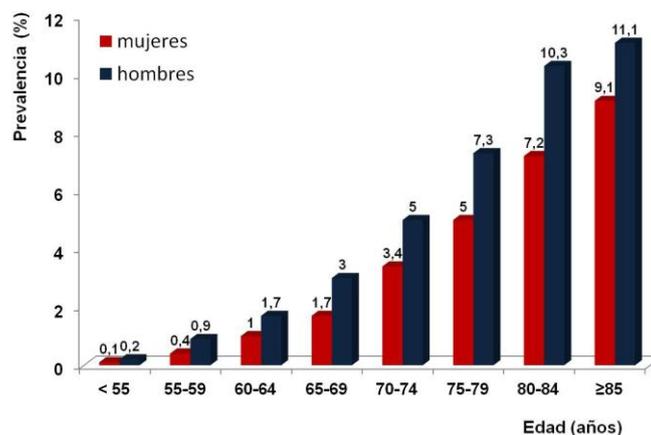


Figura 14. Prevalencia de FA según género en función de la edad. ¹⁰

Otros factores de riesgo cardiovascular.

De los principales factores de riesgo cardiovascular investigados en el estudio de Framingham²³, la hipertensión y la diabetes se revelaron como los factores predictores independientes más potentes de desarrollo de FA (tras los ajustes realizados por la edad y otras condiciones predisponentes). Además la adicción tabáquica²³, la obesidad⁶²⁻⁶³, la ingesta enólica^{23, 64-68}, la apnea del sueño² o una actividad física sostenida e intensa⁶⁹⁻⁷⁰ se han descrito como factores de riesgo de FA.

Factores genéticos.- Los estudios poblacionales que han descrito el componente familiar de la FA en la población general, informan que el 5% de los pacientes con FA tiene antecedentes familiares y que este porcentaje se pasa a ser del 15% cuando se analiza la FA aislada.

En 1943, Wolf y col. describieron a la primera familia con FA⁷¹. En 1997, mediante estudios de ligamiento, se identificó el primer locus genético en el cromosoma 10q22-24 asociado a una forma monogénica de FA⁷²; después de esta fecha, son múltiples los locis descubiertos relacionados con la FA familiar⁷³⁻⁷⁵. Todas las mutaciones descritas se asocian con cambios en las propiedades electrofisiológicas de la aurícula como el acortamiento de la duración del potencial de acción y del periodo refractario auricular, que facilitan el desarrollo de un sustrato arritmogénico adecuado para el desarrollo de FA.

Otros factores de riesgo

Son varios factores no cardíacos que pueden contribuir al desarrollo de FA. Estos incluyen las alteraciones tiroideas⁷⁶ (tirotoxicosis), las alteraciones electrolíticas (particularmente la hipopotasemia), la anemia, la insuficiencia renal y diversas neoplasias⁷⁷. La enfermedad pulmonar aguda o crónica o la enfermedad vascular pulmonar como la neumonía, el tromboembolismo pulmonar⁷⁸⁻⁷⁹ y la enfermedad obstructiva crónica de la vía aérea pueden presentarse por primera vez con FA.

1.6.1.3. Ateroesclerosis y FA

La FA y la enfermedad vascular aterosclerótica comparten algunos factores de riesgo para su desarrollo como son la edad, la hipertensión y la diabetes mellitus^{23, 80}. Además, como ya se ha señalado, la cardiopatía isquémica con su máxima expresión en el infarto de miocardio es un fuerte predictor arrítmico, sobre todo cuando existe una lesión miocárdica extensa que cause insuficiencia cardíaca.

Diversos estudios han mostrado la existencia de asociación entre la enfermedad aterosclerótica y la FA, sin embargo, existen divergencias cuando se analizan los diferentes parámetros indicadores de aterosclerosis sistémica⁸⁰⁻⁸².

1.6.1.4. Inflamación y FA

La coexistencia de la FA con otras patologías cardíacas de carácter inflamatorio como la pericarditis y la miocarditis⁸³⁻⁸⁴ y su alta incidencia tras la cirugía de revascularización coronaria⁸⁵⁻⁸⁷, promovió que, ya desde hace más de treinta años, se propusiera la teoría inflamatoria de la FA. Esta idea que considera que el proceso inflamatorio tiene un papel principal en el inicio y la perpetuación de la FA, aunque atractiva, sigue siendo motivo de discusión en la actualidad⁸⁸⁻⁸⁹.

Bruins y col. describieron⁸⁵, por primera vez, la relación existente entre los marcadores séricos de inflamación y el desarrollo de FA en pacientes sometidos a una cirugía cardíaca. Observaron que se producía una activación del complemento bifásica coincidente con la aparición temporal de esta arritmia en el periodo postquirúrgico. Posteriormente otros grupos de investigación han publicado que aquellos pacientes con un mayor recuento leucocitario⁸⁷, valores séricos más elevados de PCR o IL6 y diversos polimorfismos de esta citocina presentan una incidencia mayor de FA tras la cirugía.⁹⁰

Por otro lado, la relación entre el estado inflamatorio y la FA no sólo se limita a las formas postquirúrgicas, sino que también está presente en la fisiopatología de la FA paroxística y persistente.

La primera demostración histológica de esta asociación fue realizada por Frustaci *et al.*⁹¹ que evidenciaron la existencia de alteraciones histológicas compatibles con una “miocarditis atrial”, es decir, infiltrados celulares inflamatorios y cambios tisulares degenerativos y fibróticos, hasta en un 66% de las biopsias de tejido auricular de pacientes con FA paroxística. Posteriormente, el grupo de la Cleveland Clinic⁹² publicó que los pacientes con recurrencia arrítmica tras cardioversión, presentaban una mayor infiltración auricular de linfocitos T, en comparación con aquellos que se mantuvieron en ritmo sinusal en el seguimiento.

Además, en estos últimos años, varios estudios han asociado diferentes marcadores bioquímicos inflamatorios a la FA aislada; los pacientes con FA paroxística presentan valores mayores de proteína C reactiva (PCR), PCR ultrasensible, interleuquina-6 (IL-6) y factor tisular en comparación a controles en ritmo sinusal⁹³⁻¹⁰⁰. Incluso se ha descrito que estos mediadores, especialmente la PCR, actúan como factores predictivos de desarrollo de formas aisladas de FA en sujetos sanos.^{97, 101, 102}

El aumento en los niveles de PCR no sólo es responsable de la iniciación o de la perpetuación de la FA⁹⁸, sino que existe una relación inversa entre este mediador y la posibilidad de éxito de la cardioversión en pacientes con FA paroxística o persistente^{93, 99, 103-104} y del mantenimiento del ritmo

sinusal en el caso de FA persistente cardiovertida¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. No obstante, para los investigadores del ensayo GISSI-FA¹⁰⁷, que incluyó un mayor número de pacientes respecto a otros estudios, aunque los marcadores inflamatorios se eleven en el contexto arrítmico de la FA, tienen sólo una limitada capacidad de predicción de recaídas.

Sin embargo, para otros autores la inflamación se comportaría, más que como factor causal, como una consecuencia de la propia arritmia¹⁰³.

1.6.1.5. Predicción del riesgo de desarrollo de FA. Escala de Riesgo de la Cohorte de Framingham.

A partir de la información del Estudio de Framingham (“The Framingham Heart Study”), se ha elaborado una escala de puntuación sencilla que valora el riesgo individual absoluto de desarrollo de FA en un plazo de diez años¹⁰⁸. Este baremo permite estratificar a los individuos en categorías de riesgo y, de este modo, identificar precozmente aquellos sujetos con mayor predisposición arrítmica, permitiendo potencialmente un tratamiento preventivo y terapéutico precoz¹⁰⁹. La escala incluye factores de riesgo conocidos de desarrollo de FA como: la edad, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica, la necesidad de tratamiento antihipertensivo, el intervalo PR, la edad de diagnóstico de soplo cardiaco y la edad de desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva. La edad se establece como el factor predictor más potente. Sólo el 1% de los participantes menores de 65 años tenían un riesgo de padecer FA mayor al 15% frente al 27% de los pacientes con más de 65 años.

La inclusión en análisis secundarios de parámetros ecocardiográficos sólo mejoraba débilmente su potencia predictora.

Si bien esta nueva escala de riesgo es útil desde el punto de vista de la investigación, sin embargo, según varios autores su utilidad clínica potencial precisa ser validada en otras poblaciones y por futuros estudios específicos.

Tabla 1. Predicción de riesgo de FA a los diez años según la puntuación del riesgo del Framingham Heart Study¹⁰⁸.

Puntuaciones	
Edad (años)	Índice de masa corporal (Kg/m2)
45-49: -3 (☹); 1 (☺)	< 30: 0
50-54: -2 (☹); 2 (☺)	≥ 30: 0
55-59: -1 (☹); 3 (☺)	Presión arterial sistólica (mmHg)
60-64: 0 (☹); 4 (☺)	< 160: 0
65-69: 3 (☹); 5 (☺)	≥ 160: 0
70-74: 4 (☹); 6 (☺)	Tratamiento antihipertensivo
75-79: 6 (☹); 7 (☺)	No: 0
80-84: 7 (☹); 7 (☺)	Si: 1
≥85 : 8 (☹); 8 (☺)	Edad de diagnóstico de soplo cardíaco significativo (años)
Intervalo PR (ms)	45-54: 5 75-84: 1
< 160: 0	55-64: 4 ≥85 : 0
160-199: 1	65-74: 2
≥200: 2	
Edad de diagnóstico de insuficiencia cardíaca	
45-54: 10 65-74: 2	
55-64: 6 ≥75 : 0	
Puntuación de riesgo:	≤0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Predicción de riesgo:	≤1 2 2 3 4 6 8 12 16 22 ≥30

Escala predictiva del riesgo absoluto de desarrollo de FA en un plazo de diez años. Los factores clínicos pueden ser evaluados en una consulta de atención primaria: la edad (actual, de diagnóstico de soplo cardíaco, de diagnóstico de insuficiencia cardíaca), el índice de masa corporal, la tensión arterial, el intervalo PR.

1.6.1.6. FA aislada.

Según las Guías de Práctica Clínica de la FA³⁸, la FA aislada o primaria es aquella que se presenta en pacientes de menos de sesenta años, sin antecedentes clínicos ni ecocardiográficos de enfermedad cardiopulmonar, incluida la hipertensión arterial sistémica u otras causas conocidas de FA³⁸. Su incidencia se estima entre el 1,6 al 11,4% de todos los casos de FA^{81, 110-111}, siendo el límite menor de este intervalo el valor correspondiente a los pacientes ancianos⁸¹.

La mayoría de las formas arrítmicas en pacientes con FA aislada son paroxísticas, alcanzando el 94% en algunas de las series descritas. Además, la ausencia de factores causales se asocia a un menor riesgo de progresión a FA persistente o permanente^{110, 112} y a una menor morbilidad, con un porcentaje también inferior de eventos tromboembólicos¹¹²⁻¹¹³.

El diagnóstico de FA aislada requiere la exclusión de todos sus factores etiológicos conocidos, no sólo en la valoración inicial, sino también en el seguimiento²³. Según Van Gelder *et al.*, es necesario descartar los

denominados “nuevos factores de riesgo”, entre los que se incluyen: el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el alcohol y otras drogas, la obesidad, la práctica de deporte intenso, la inflamación y la historia familiar de FA, en muchas de las ocasiones relacionados con este tipo de FA. Así, el diagnóstico de FA aislada es, esencialmente, un diagnóstico de exclusión y debe estar precedido de una cuidadosa evaluación, incluida una exhaustiva historia clínica, exploración física, determinación de la tensión arterial sistémica, analítica, electrocardiograma, ecocardiografía y, según algunos expertos, radiografía de tórax y ergometría³⁸.

El desarrollo de nuevas investigaciones avala, en la actualidad, la existencia de cierta predisposición genética en los casos de FA aislada¹¹⁴.

1.6.2. Patogenia

1.6.2.1. Teorías

La etiopatogenia de la FA no es de toda conocida. Los primeros trabajos con modelos animales orientados a conocer la fisiopatología de esta arritmia datan de la primera mitad del siglo XX. Las teorías más relevantes emitidas para explicar el inicio y el mantenimiento arrítmico¹¹⁵⁻¹¹⁶ se exponen a continuación. Figura 15:

1. La *teoría de la hiperectopia* está basada en los estudios de Engelmann y Winterberg¹¹⁷⁻¹¹⁸ realizados a principios de siglo. A la FA se le atribuiría un origen focal, es decir, se produciría por uno o múltiples focos simultáneos con actividad ectópica rápida conducida fibrilatoriamente al resto de la aurícula.¹¹⁶

2. La *teoría del circuito simple*, propuesta por Lewis, defendía que la FA se iniciaba por un único y rápido circuito de reentrada, desde el cual la actividad eléctrica era transmitida al resto del tejido auricular de un modo anárquico¹¹⁹.

3. La *teoría de los múltiples circuitos de reentrada*, defendida por Garrey y Mines, consideraba que la FA era el resultado de la coexistencia de múltiples circuitos reentrantes, producidos por barreras anatómicas o funcionales que proporcionaban una actividad auricular caótica.¹²⁰⁻¹²¹



Figura 15. Fisiopatología de la FA: Teorías

A) *Teoría de la hiperectopia focal* (Engelmann y Winterberg); B) *Teoría del circuito de reentrada único* (Lewis); C) *Teoría de los múltiples circuitos de reentrada* (Garrey y Mines).

Pese a haber transcurrido más de 50 años desde su formulación, en la actualidad, se acepta que estas teorías, o una modificación de las mismas, pueden desempeñar un papel significativo en la fisiopatología de la FA.

Actualmente se considera que en la patogenia de la FA participan los llamados *factores desencadenantes* (“triggers”) de la arritmia, los cuales actúan sobre un sustrato favorable, denominado *factor iniciador*. Además este sustrato no sólo facilita el inicio de la FA sino que permite también su continuidad en el tiempo, siendo por tanto, a su vez *factor perpetuador*.

En la mayoría de las ocasiones, el factor desencadenante principal es una actividad eléctrica rápida originada en algún punto del tejido auricular. Durante años ha existido controversia si esta actividad proviene de un foco con automatismo, como proponía la teoría de la hiperectopia, o de un circuito de reentrada minúsculo que se retroalimenta, como propuso Lewis. Probablemente las dos posibilidades son válidas. Los modelos clásicos confirmaron que la estimulación auricular rápida puede desencadenar FA; Scherf *et al.*¹²² demostraron experimentalmente que la administración local de acotinina desencadenaba una taquicardia auricular focal que, secundariamente, producía FA. Por otra parte, Derakhachan confirmó que el

circuito de reentrada único también puede ser el origen de la FA en el modelo canino de insuficiencia cardíaca.

Con independencia del mecanismo electrofisiológico, bien sea por actividad reentrante o focal, la aurícula izquierda, en concreto las venas pulmonares (VVPP), desempeña un papel fundamental en el establecimiento de la FA, como *factor desencadenante* y, a su vez, en el mantenimiento del proceso arrítmico¹²³.

Existe evidencia clínica al respecto, como pone de manifiesto, el grupo de Jalife *et al.* demostrar la importancia de la actividad ectópica de las venas pulmonares como factor desencadenante en algunas formas clínicas de FA¹²⁴ y el beneficio de la ablación con desconexión eléctrica de las VVPP como tratamiento de la arritmia. La explicación de que esta región concreta de la aurícula izquierda constituya un sustrato ideal arritmogénico, es que en ella se reúnen propiedades anatómicas y electrofisiológicas idóneas para el desarrollo arrítmico, como periodos refractarios más cortos, conducción eléctrica discontinua, marcada heterogeneidad y dispersión de la repolarización que ocasionan bloqueos de la conducción eléctrica en las proximidades de zonas con conducción lenta y formación de reentradas. Propiedades que caracterizan la anisotropía eléctrica de esta región.

Una vez que se identificaron algunos de los factores desencadenantes, han sido propuestas diferentes teorías sobre el mecanismo electrofisiológico que permite el mantenimiento de la arritmia una vez iniciada y sobre el modo en que se produce la contracción fibrilatoria, caótica e ineficaz, de las aurículas. En 1964, Moe¹²⁵ con la ayuda de un modelo informático, formuló la *teoría de las múltiples ondas reentrantes* (“*the multiple-wavelet theory*”). Según su hipótesis, la estabilidad de la FA depende de múltiples circuitos reentrantes que originaban numerosos frentes de onda continuos y caóticos que con posterioridad, se independizan de la fuente iniciadora. Años más tarde, en 1985, Allesie corroboraba la hipótesis de Moe en modelos animales.¹²⁶

Basándose en estudios experimentales con conejos y perros, Allesie propuso el concepto del *círculo principal* (“*leading circle*”)¹²⁷. Considera que la

FA es el resultado de la presencia de múltiples frentes de onda simultáneos. El círculo principal es el menor circuito eléctrico que puede producir reentrada y, por tanto, el más rápido de todos los posibles, aquel que impone la actividad eléctrica sobre todos los demás. Este circuito corresponde a la distancia que recorre el impulso cardíaco durante el intervalo de tiempo de un periodo refractario, o lo que es lo mismo, a la longitud de onda del impulso eléctrico. Según la teoría de las múltiples ondas, la FA aparece con más probabilidad cuando el número de circuitos principales es superior, hecho que ocurre cuando disminuye la longitud de onda (λ). Dado que la longitud de onda es el producto de la velocidad de conducción (VC) del impulso por el periodo refractario (PR), es decir $\lambda = VC \times PR$, la disminución de cualquiera de estas dos variables conlleva la aparición de circuitos más pequeños y, por tanto, aumentan las probabilidades de aparición y mantenimiento de la FA¹²⁷. Del mismo modo, el uso de fármacos antiarrítmicos que incrementan el periodo refractario auricular y, por tanto, la longitud de onda, disminuye el número de circuitos eléctricos favoreciendo el fin de la arritmia.

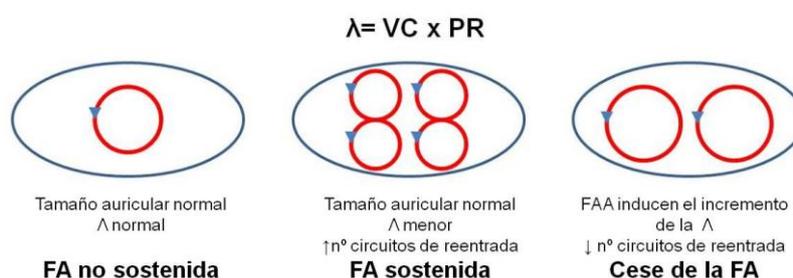


Figura 16. Teoría del círculo principal (“leading circle”) de Allesie.

Papel de la longitud de onda en la estabilidad de la FA según la teoría del círculo principal.

El tamaño de los circuitos de reentrada depende de la longitud de onda. Longitudes de onda cortas permiten el mantenimiento de circuitos eléctricos simultáneos, favoreciendo la continuidad de la FA. Los fármacos antiarrítmicos que aumentan la longitud de onda reducen el número de circuitos que pueden coexistir, favoreciendo la terminación de la actividad fibrilatoria auricular. Donde λ : longitud de onda; VC: velocidad de conducción; PR: periodo refractario.

Con modelos experimentales en ovejas, Jalife *et al.* demostraron, rebatiendo la hipótesis de Moe, que la actividad eléctrica auricular existente en la FA no es aleatoria ni caótica, sino periódica y regular, sólo que se transmite de forma aberrada en el tejido auricular¹²⁴. Propusieron la *hipótesis de los*

vórtices (hipótesis del rotor) ¹²⁸ y demostraron la existencia de un circuito madre, llamado rotor, a partir del cual nacía regular y periódicamente toda la actividad eléctrica. De este modo se define un rotor como una reentrada funcional sin un obstáculo central que gira según gradientes de excitabilidad. Estos autores observaron una periodicidad espaciotemporal en la actividad de la aurícula izquierda que no es detectada en la derecha. El análisis espectral de frecuencias usando la transformación de Fast Fourier, permitió comprobar que, en el caso de la aurícula izquierda, existía una frecuencia de activación dominante sobre las otras. Esto sugería que una proporción substancial del tejido auricular izquierdo era activado rítmicamente a dicha frecuencia dominante. Los autores concluyeron que la actividad eléctrica en la FA, primero, no es aleatoria ni caótica y, segundo, nace de la aurícula izquierda, donde es regular y más rápida, transmitiéndose desde allí desorganizadamente hacia la aurícula derecha. Trabajos posteriores del mismo grupo demostraron que, en ese modelo experimental, la actividad eléctrica adquiere su máxima regularidad y frecuencia en el interior de las venas pulmonares, sugiriendo, por tanto, que éste fuera su origen más primario. De este modo, los latidos originados en las venas pulmonares actuarían únicamente como desencadenantes de la formación de una microrreentrada funcional, consecuencia de la propagación anormal del impulso eléctrico, que tiene lugar en una zona de la aurícula más amplia.

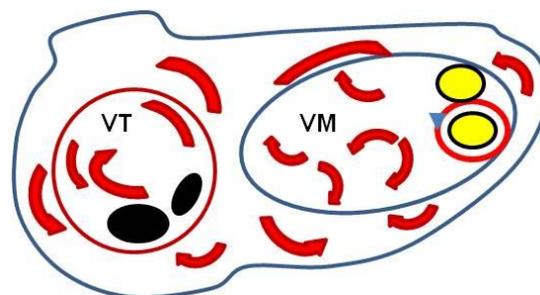


Figura 17. Teoría de los rotores.

Representación esquemática de la teoría de los rotores. La superficie endocárdica de las aurículas se representa a través de las válvulas mitral y tricúspide, mostrándose los orificios de la vena cava inferior, el seno coronario y las venas pulmonares izquierdas. C: rotor anclado en torno a la VP inferior izquierda como motor de la activación, que también produce conducción fibrilatoria.

Según esta hipótesis, la diferencia entre las formas paroxísticas y persistentes es función del número, de la frecuencia de giro y de la estabilidad

y frecuencia de los rotores. Cuanto mayor sea el número, estabilidad y frecuencia el escenario de FA persistente será más probable. En la forma paroxística habría muy pocos rotores y la mayoría se localizan en la vecindad de las venas pulmonares, mientras que en la forma persistente la localización de los rotores estaría más repartida.

1.6.2.2. Factores desencadenantes e iniciadores: Triggers y sustrato.

Basándose en los estudios anteriormente expuestos, hoy se acepta que, en la mayor parte de los casos, la FA se desarrolla cuando una actividad eléctrica atrial, focal o reentrante, denominada *factor desencadenante*, actúa sobre un *sustrato auricular* apropiado, electrofisiológicamente vulnerable (*factor iniciador*), produciendo un único rotor o un número muy pequeño de ellos que contribuyen al mantenimiento arritmico y que dan lugar a una actividad eléctrica regular y periódica que se distorsiona por las barreras anatómicas o funcionales existentes en la aurícula. Figura 18

Las investigaciones realizadas en los últimos años muestran la importancia crucial que desempeñan las venas pulmonares (VVPP) en la patogénesis de la FA, principalmente en la iniciación de los episodios arritmicos¹²³.

Los miocitos de las VVPP poseen condiciones eléctricas especiales, como una capacidad de génesis de impulsos eléctricos espontánea, menores velocidades de conducción y periodos refractarios acortados que favorecen la reentrada eléctrica¹²⁹. Además, en esta localización se ha observado la existencia de cambios bruscos en la disposición de las fibras musculares

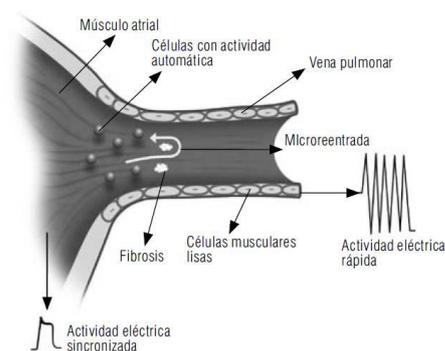


Figura 18. Venas pulmonares: zona transicional entre el músculo atrial y la vena pulmonar.

Las características histológicas y funcionales de los tejidos diferentes son el sustrato arritmogénico de la FA.

con entrecruzamiento en la pared posterior que dan lugar a fenómenos de enlentecimiento y conducción más discontinua (anisotropía)¹³⁰.

El sistema nervioso autónomo también puede contribuir al inicio arrítmico, actuando sobre los desencadenantes, favoreciendo la formación de estímulos eléctricos ectópicos en las VVPP o sobre el sustrato, acortando el periodo refractario atrial. Estudios experimentales revelan que la estimulación nerviosa vagal y la infusión de acetilcolina acortan el periodo refractario, incrementan la dispersión de refractariedad y facilitan la inducción de FA¹³¹⁻¹³⁴. La estimulación simpática también acorta el periodo refractario e incrementa la vulnerabilidad para la FA¹³⁵.

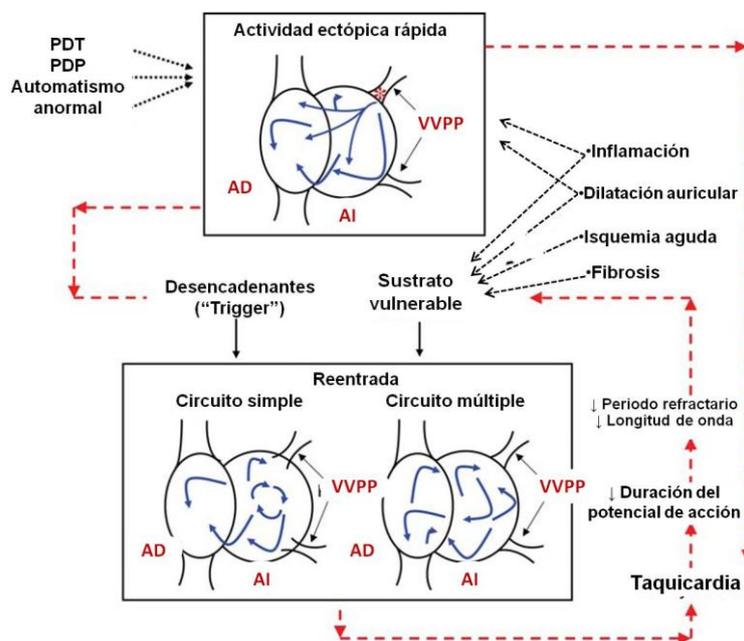


Figura 19. Fisiopatología de la FA: mecanismos subyacentes.

PDT: Postdespolarizaciones tardías; PDP: Postdespolarizaciones precoces; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VVPP: venas pulmonares.

Principales mecanismos fisiopatológicos de la FA. Los fenómenos eléctricos de reentrada precisan la existencia tanto de un sustrato vulnerable como de un desencadenante ("trigger") que inicie la actividad reentrante. La isquemia, la inflamación y la dilatación facilitan la vulnerabilidad arrítmica de la aurícula izquierda. La FA que resulta de estos mecanismos causa a su vez un remodelado estructural. Incluso si la FA es inicialmente mantenida exclusivamente por actividad ectópica o un único circuito de reentrada, el remodelado inducido por la taquicardia crea las condiciones favorables para la existencia de múltiples circuitos de reentrada, que pueden actuar como mecanismos perpetuadores de la FA. Por esto, la coexistencia de múltiples circuitos de reentrada puede ser el mecanismo final común en muchos de los pacientes con FA.

1.6.2.3. Factor perpetuador: Remodelado auricular.

La FA establecida tiende a autopropagarse o como publicaron Wijffels y col., “la FA genera más FA” (“*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*”) ¹³⁶. Con el tiempo la propia FA, a través de diferentes mecanismos, produce cambios eléctricos, iónicos, moleculares y estructurales en la aurícula. Estas modificaciones, conocidas en su conjunto como remodelado auricular, facilitan el mantenimiento de la actividad eléctrica fibrilatoria actuando como factor perpetuador arrítmico. Así, el remodelado auricular favorece la progresión de la FA, dificulta su conversión a ritmo sinusal y facilita la recurrencia arrítmica si la cardioversión es exitosa. Además, se ha asociado con un incremento de la mortalidad y del riesgo de accidentes cerebrovasculares. ^{14, 137}.

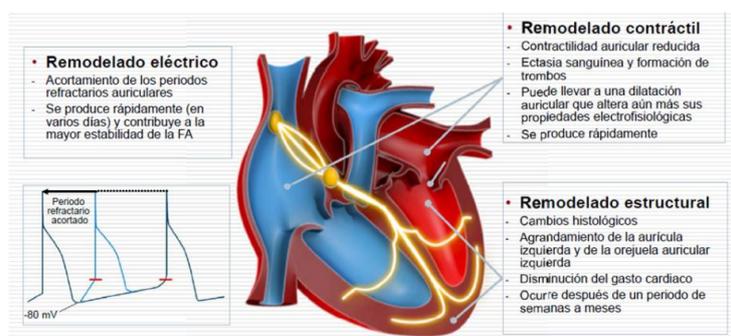


Figura 20. Componentes del remodelado atrial en la FA: eléctrico, contráctil y estructural.

El remodelado auricular consta de tres componentes, que se desarrollarán a continuación: eléctrico, contráctil y estructural ¹³⁸⁻¹³⁹

1.6.2.3.1. Remodelado eléctrico

Los modelos animales revelaron que la estimulación auricular con altas frecuencias ocasiona un acortamiento de la meseta del potencial de acción y del periodo refractario efectivo auricular, así como, la reducción de la adaptación del periodo refractario efectivo a la frecuencia. Como resultado de esto, se origina una reducción la longitud de onda auricular y por lo tanto, se favorece la existencia de reentradas funcionales. Además estos cambios eléctricos no se producen homogéneamente en el tejido auricular, hecho que facilita la reentrada y la perpetuación de la FA. Posteriormente, estos hallazgos experimentales han sido confirmados en estudios clínicos y pueden explicar la

recurrencia precoz tras la cardioversión, la resistencia progresiva a los fármacos antiarrítmicos en formas de larga duración y la progresión desde formas paroxísticas a otras más persistentes.¹⁴⁰

Estudios celulares muestran que la activación auricular rápida ocasiona un incremento del influjo citoplasmático de ión calcio en los cardiomiocitos atriales. Con el objeto de evitar los efectos deletéreos que esta sobrecarga podría producir, se activan mecanismos iónicos compensatorios, como son la activación de canales ICa a corto plazo y la regulación negativa de la expresión de canales ICa a medio-largo plazo que disminuye la concentración de calcio intracelular¹⁴¹⁻¹⁴². Este mecanismo ultraestructural de supervivencia celular que previene la muerte de la celular por sobrecarga cálcica, probablemente beneficioso a nivel celular, ocasiona un acortamiento de la duración del potencial de acción que disminuye la longitud de onda atrial y facilita la reentrada. Además, a largo plazo la disminución de calcio citoplasmático repercute en la contractilidad de los miocardiocitos auriculares, adquiriendo cierto carácter miocardiopático que contribuye a la FA.

Además de las mencionadas modificaciones de la corriente cálcica, se han descrito otras anomalías en los canales iónicos, incluyendo la disminución de las corrientes de salida de potasio (I_{to} , $I_{K_{US}}$, y $I_{K_{UR}}$), el incremento en la corriente rectificadora (I_{K_1}), la disminución en la corriente de K dependiente de ATP y alteraciones en la corriente de potasio activada por acetilcolina.

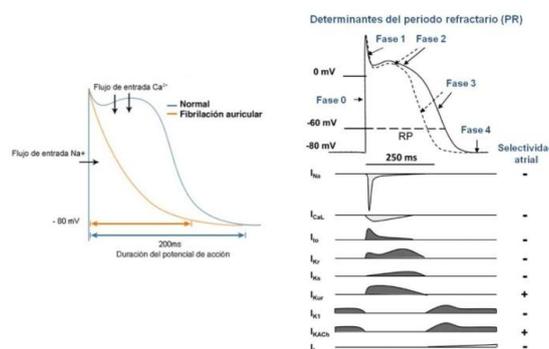


Figura 21. Remodelado eléctrico en la FA

Cambios en el potencial de acción celular que acontecen en el miocardiocito como consecuencia del remodelado eléctrico que produce la FA desde su inicio. El potencial de acción disminuye con la consecuente reducción del periodo refractario de los cardiomiocitos.

Este remodelado eléctrico se produce a las pocas horas del inicio de la FA y es reversible tras la restauración del ritmo sinusal. La restitución de este remodelado eléctrico es el efecto principal de los fármacos antiarrítmicos. Estos fármacos usualmente prolongan el periodo refractario atrial, facilitando la cardioversión y previenen la recurrencia arrítmica tras recuperación del ritmo sinusal.

1.6.2.3.2. Remodelado contráctil

La FA es definida por una actividad auricular caótica y rápida que se asocia a la pérdida de la función mecánica atrial normal. Una de las principales causas de esta alteración contráctil es el cambio en los flujos iónicos cálcicos que ocasiona la propia arritmia. Bien sea por la excesiva y nociva sobrecarga citoplasmática de este ión, al inicio de la FA, que ocasiona apoptosis celular, o bien, por el mecanismo compensador que reduce la liberación sistólica del ión, se deprime la contractilidad celular y, consecuentemente, se promueve la dilatación auricular ^{141, 143}

Entre las consecuencias clínicas de este remodelado contráctil se incluyen los fenómenos tromboembólicos junto con la propia auto perpetuación y progresión de la FA.

Esta pérdida de la contractilidad auricular ocurre a las pocas horas del inicio de la FA y su recuperación, generalmente, precisa de un periodo de tiempo prolongado cuando se compara con la reversión del remodelado eléctrico.

1.6.2.3.3. Remodelado estructural

El mantenimiento en el tiempo de la FA produce cambios estructurales auriculares que se desarrollan tras semanas o meses del inicio de la arritmia y que, en su mayoría, son irreversibles.

Este remodelado incluye cambios progresivos en la ultraestructura celular y la composición de la matriz extracelular y es mediado por un complejo sistema de mecanismos moleculares como la activación del sistema renina

angiotensina, el estrés oxidativo y la inflamación. Su resultado final es la pérdida de miocitos y la fibrosis intersticial, que ocasiona un deterioro substancial de la arquitectura tisular atrial, con fibrosis y dilatación auricular y contribuye al mantenimiento de la FA en el tiempo.

Las modificaciones en la estructura celular se caracterizan, principalmente, por un incremento del tamaño de los miocardiocitos, el aumento de glucógeno alrededor del núcleo celular e, incluso, por la existencia de miolisis. Además, en modelos animales con estimulación auricular a altas frecuencias, se ha observado una reducción de la conexina 40¹⁴⁴⁻¹⁴⁵, cambios en la forma y el tamaño mitocondrial, fragmentación del retículo sarcoplásmico, un aumento de la dispersión de la cromatina nuclear, etc....

El mecanismo exacto por el cual los cambios estructurales auriculares facilitan la progresión de la FA no es, en la actualidad, totalmente conocido. Sin embargo, probablemente el remodelado estructural modifica las propiedades de refractariedad y conducción eléctricas auriculares facilitando el mantenimiento arritmico.

1.6.2.3.4. Progresión de la FA

La FA es una entidad dinámica que empeora evolutivamente en el tiempo y tiende a autoperpetuarse³⁸. Progresa desde formas autolimitadas a otras persistentes que requieren cardioversión y, posteriormente, a formas permanentes. Aproximadamente, el 20% de las formas de FA paroxísticas se transforman en permanentes en el plazo de 4 años¹⁴⁶, aumentando el porcentaje hasta al 77% a los 14 años¹⁴⁷.

Los factores de riesgo clásicos independientes de progresión precoz a FA permanente son la edad, la existencia de dilatación auricular, la cardiopatía isquémica y la presencia de enfermedad valvular.

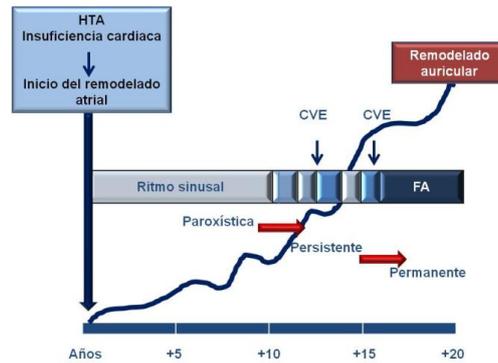


Figura 22. Remodelado estructural auricular progresivo en la historia natural de la FA. Modificado de Cosío y col

En un estudio reciente de De Vos y col.¹⁴⁸, se analizan los factores clínicos independientes de progresión desde las formas paroxísticas a las persistentes o permanentes. Este grupo de trabajo, a través de un análisis multivariante, describe, por primera vez, una escala de puntuación predictiva de la progresión arrítmica, la escala HAT₂CH₂ (*acrónimo en inglés*): hipertensión (*hypertension*), edad (*age*) ≥ 75 años, accidente isquémico transitorio o ictus (*transient ischemic attack or stroke*), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*) e insuficiencia cardíaca (*heart failure*).

Cada uno de estos factores aporta un punto, excepto la presencia de insuficiencia cardíaca o un evento isquémico neurológico que se puntúan con dos. Cuanta más alta es la puntuación global mayor es la probabilidad de que la enfermedad progrese. La ausencia de cualquiera de estas variables (cero puntos) representa una incidencia anual de progresión de tan sólo un 5%, mientras que cifras mayores de cinco puntos se relacionan con progresiones anuales superiores al 50%.

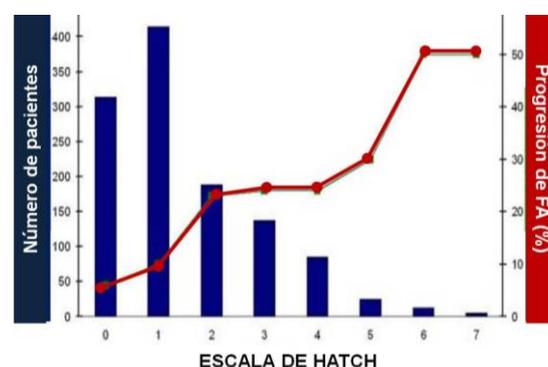


Figura 23. Escala de HATCH. Capacidad predictiva de progresión arrítmica según puntuación de la escala

Progresión arrítmica en porcentaje en función de los valores obtenidos en la curva ROC.

Una vez que la FA se hace persistente, por el propio remodelado auricular, el mantenimiento del ritmo sinusal es más complejo. En pacientes con FA persistente de más de un año de evolución en los que se realiza una cardioversión recuperando el ritmo sinusal, sólo del 40 al 60% lo mantienen a pesar del uso de fármacos antiarrítmicos. La FA con más de tres años de evolución presenta menos de un 15% de probabilidad de mantener el ritmo sinusal una vez recuperado.

1.7. Mantenimiento del ritmo sinusal.

1.7.1. Recurrencia arrítmica: Concepto, tipos y predictores.

En la actualidad, la tasa de recurrencias de la FA tras cardioversión eléctrica (CVE) o farmacológica es muy elevada, alcanzando valores en torno al 40% al año y más del 60% a los dos años ¹⁴⁹⁻¹⁵⁰. La mayoría de las recurrencias acontecen en los primeros tres meses después de la cardioversión, con independencia del tratamiento antiarrítmico administrado¹⁵¹. Con posterioridad a este plazo de tiempo, la incidencia de las recurrencias disminuye substancial y progresivamente.

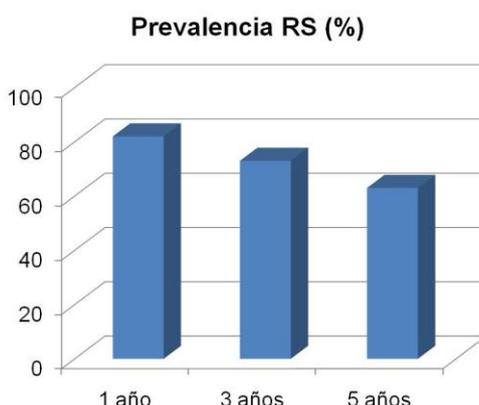


Figura 24. Prevalencia del RS en el grupo control del ritmo. Estudio AFFIRM

Los FAA son efectivos en el mantenimiento del ritmo sinusal en 82%, 73% y 63% al año, 3 y 5 años respectivamente. ¹⁵²

Es importante tener en cuenta que una proporción no despreciable de las recurrencias son silentes, incluso en pacientes con episodios arrítmicos

muy sintomáticos. Así, la utilización de métodos de monitorización electrocardiográfica más prolongada permite detectar un porcentaje mayor de recurrencias arrítmicas en el seguimiento.

En función de su patrón temporal, la recurrencia de FA tras la recuperación del ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica puede dividirse en tres fases²:

1. Recurrencias *inmediatas*, aquellas que tienen lugar en los primeros minutos tras la cardioversión eléctrica.
2. Recurrencias *tempranas*, las que ocurren durante los primeros cinco días después de la recuperación del ritmo sinusal.
3. Recurrencias *tardías*, las recaídas que suceden más allá de los cinco primeros días.

Dado el alto índice de recurrencia arrítmica en los pacientes sometidos a cardioversión, muchos han sido los estudios para identificar los factores predictivos de recurrencia arrítmica^{13, 153-154}.

Entre los factores clínicos destacan el sexo femenino¹⁵⁵, la edad avanzada^{150, 156-157}, la hipertensión arterial², la presencia de cardiopatía estructural (hipertensiva, cardiopatía isquémica o valvulopatía reumática)¹⁵⁶⁻¹⁵⁷, la mala clase funcional^{150, 158-159}, una duración prolongada de la arritmia antes de la cardioversión (mayor a tres meses)^{150, 153-154} y el número de recurrencias previas. Incluso recientemente se ha descrito que los antecedentes personales de trastornos del ánimo (síntomas depresivos)¹⁶⁰ están relacionados con una mayor probabilidad de recaída.

El tamaño de la aurícula izquierda (>45 mm) como marcador del remodelado estructural auricular^{157, 161}, la presencia de ecocontraste espontáneo como reflejo de la disfunción mecánica atrial, la dilatación de la aurícula derecha¹⁵³, la dilatación y la disfunción ventricular izquierda^{150, 162}, la existencia y severidad de valvulopatía mitral¹⁶³ han sido identificados como factores de riesgo ecocardiográficos para el desarrollo y recurrencia de la FA.

Las extrasístoles auriculares con una secuencia larga-corta, las frecuencias altas y las alteraciones en la conducción auricular también se han asociado con un aumento del riesgo de recaída arrítmica.

En los últimos años, se ha estudiado la relación entre un estado inflamatorio subclínico, local ó sistémico, con el inicio, la perpetuación y la recurrencia de la FA^{88, 164-168}. En distintos estudios se ha analizado la relación entre parámetros bioquímicos marcadores de inflamación [proteína C reactiva (PCR)¹⁶⁵, otras citocinas: interleukina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), interleukina 8 (IL8)] y el riesgo de recurrencia tras cardioversión en FA persistentes^{164, 169-172}. También, recientemente, el factor de crecimiento tisular beta1 se ha relacionado por su acción profibrótica atrial con un peor pronóstico tras la recuperación del ritmo sinusal¹⁷³.

Por otro lado, aquellos enfermos que son tratados con fármacos antiarrítmicos (amiodarona, ibutilida, sotalol, flecainida o propafenona) tienen mayor probabilidad de restablecer el ritmo sinusal¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ y de mantenerlo en el seguimiento. Sin embargo, el uso de digoxina¹⁷⁷ se relaciona con mayores tasas de recurrencia arrítmica. Esto último probablemente se explica por la sobrecarga cálcica citoplasmática y el consecuente remodelado estructural que ocasionan los fármacos digitálicos y por el hecho de que entre los pacientes tratados con digoxina, exista un alto porcentaje de enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva.

1.7.2. Importancia de mantener el ritmo sinusal. Control del ritmo

Los seis ensayos clínicos prospectivos aleatorizar publicados^{28-29, 152, 178-180} que han comparado la estrategia terapéutica del mantenimiento del ritmo sinusal mediante uso de fármacos antiarrítmicos (control del ritmo) con la de control de la respuesta ventricular de la FA (control de frecuencia) con fármacos bloqueantes del nodo aurículo ventricular, no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre ambas estrategias. Sin embargo, aunque dicha conclusión es válida para las poblaciones evaluadas, los estudios más que mostrar las ventajas de

permanecer en ritmo sinusal, evidenciaban las limitaciones de la estrategia y las intervenciones empleadas con ese fin.

Los datos actuales demuestran que la restauración y mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA tiene importantes consecuencias fisiopatológicas. El ritmo sinusal disminuye el tamaño auricular y mejora la función sistólica atrial, ventricular y la clase funcional¹⁸¹⁻¹⁸⁸. Además la restauración del RS enlentece la progresión de la enfermedad atrial, reduce el remodelado auricular y mejora la función ventricular en algunos enfermos¹⁸⁹.

El análisis de subestudios de estos ensayos clínicos y otros trabajos muestran que el mantenimiento del ritmo sinusal se asocia de forma significativa a menor sintomatología, mayor calidad de vida, reducción del riesgo embólico y es más costo efectivo. Esto último producido por una disminución significativa de las hospitalizaciones.^{190-192, 181, 193-195}

Hasta fechas recientes el verdadero impacto de la estrategia de control del ritmo en la mortalidad permanecía sin determinar, sin embargo, un análisis post-hoc (“on treatment”) del estudio AFFIRM (“Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management”) demostró que la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal (con y sin fármacos antiarrítmicos) se asoció a una reducción considerable del riesgo de muerte en un 47% ($p < 0,0001$)¹⁹⁰. En este estudio, el efecto beneficioso de los fármacos antiarrítmicos fue contrarrestado por sus potenciales efectos adversos. Estos hallazgos son consistentes con los de un subestudio del estudio DIAMOND (“Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide”), en el cual la presencia de ritmo sinusal se asoció con una mejoría en la supervivencia, sin diferencias en la mortalidad entre dofetilide y placebo¹⁹⁶.

Así pues, la estrategia terapéutica de control de ritmo en la FA, con los medios farmacológicos disponibles en la actualidad, no ha demostrado mayor beneficio que el tratamiento de control de frecuencia. Sin embargo, el mantenimiento del RS sí que se asocia a un beneficio significativo de morbimortalidad en estos enfermos. Estos resultados pueden reflejar en gran medida el fallo de la estrategia de control de ritmo cardiaco en la FA. La tasa de

recurrencia de la FA tras cardioversión eléctrica (CVE) o farmacológica se mantiene en cifras elevadas con independencia del tratamiento antiarrítmico administrado². Además, los fármacos antiarrítmicos se asocian con importantes efectos adversos. Son proarritmogénicos¹⁹⁷ y pueden producir toxicidad multiorgánica: cardíaca, neurológica, pulmonar, hepática, oftalmológica y tiroidea. La falta de efectividad y la toxicidad de los fármacos antiarrítmicos actuales son consideradas como las principales causas de la ausencia de beneficio de la estrategia de control del ritmo en la actualidad.

Tabla 2. Resumen de los resultados de los estudios comparando estrategias de control del ritmo y control de la frecuencia cardíaca.

	PIAF	AFFIRM	RACE	STAF	HOT CAFE	AF-CHF	J-RHYTHM
Pacientes	252	4060	522	200	205	1376	823
Edad	61	69,8	68	66	60,8	66	74,7
Tipo FA	Persistente	Persistente Paroxística	Persistente	Persistente	Persistente	6h o cardioversión (persistente)	Paroxística
Objetivo principal	Síntomas	Mortalidad total	Mortalidad cardiovascular ICC Embolias	Mortalidad ACVA	Tromboembolia Hemorragia intracraneal	Muerte cardiovascular	Mortalidad total ACV, Embolia Hemorragia ICC
Seguimiento (años)	1	3,5	2,3	1,6	1,7	3,1	1,6
Resultado	Sin diferencias Mejor tolerancia al esfuerzo en control del ritmo	Sin diferencias. Más hospitalizaciones en control del ritmo. Ritmo sinusal 62% en control del ritmo	Sin diferencias. Ritmo sinusal en 39% en control del ritmo	Sin diferencias Ritmo sinusal en 23% en control del ritmo	Sin diferencias	Sin diferencias. Respecto a estrategia ni a mantenimiento o del ritmo sinusal	Sin diferencias Mayor calidad de vida en control del ritmo

Por tanto, aunque el mantenimiento del ritmo sinusal ha demostrado beneficios, la dificultad de conservar el ritmo sinusal junto los frecuentes efectos secundarios de los fármacos antiarrítmicos actuales, ocasiona que la estrategia de control del ritmo no haya mostrado beneficios. Esto sugiere que si se dispusiera de un método efectivo para mantener el ritmo sinusal con pocos efectos adversos, la supervivencia y la morbilidad de los enfermos podrían mejorar significativamente¹⁹⁰.

1.7.3. Las nuevas estrategias de mantenimiento del ritmo sinusal.

Las opciones terapéuticas utilizadas en las últimas décadas en la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal, aunque eficaces a corto plazo, no logran evitar la recaída arrítmica a medio-largo plazo. En los últimos

años se han investigado nuevos métodos más eficaces a largo plazo en el mantenimiento del ritmo sinusal. Además se han desarrollado estudios, aunque en número limitado, focalizados en la comprensión de la compleja fisiopatología de la FA, en muchos aspectos aún desconocida, en un intento de permitir un tratamiento selectivo y eficaz.

Se ha postulado que una vez seleccionada la estrategia de control del ritmo en un paciente con FA, ésta debe comenzar desde el primer episodio arrítmico y basarse en una doble estrategia terapéutica, la de restauración del ritmo sinusal junto con un tratamiento agresivo de todas las circunstancias asociadas que pudieran favorecer el remodelado atrial, con el fin de frenar ó incluso revertir la progresión de los cambios arritmogénicos auriculares ¹⁹⁸.

1.7.3.1. Nuevos fármacos antiarrítmicos

Con el fin de superar la eficacia limitada y la considerable toxicidad de los fármacos disponibles para el mantenimiento del ritmo sinusal, se están investigando nuevos fármacos antiarrítmicos ¹⁹⁹ bloqueantes selectivos de los canales iónicos auriculares y bloqueantes no selectivos de diversos canales iónicos y receptores. Además se están desarrollando fármacos análogos a los antiarrítmicos tradicionales con diferentes mecanismos de acción y mejores perfiles metabólicos.

Agentes selectivos auriculares.- Son fármacos en estudio cuya diana terapéutica son ciertos canales iónicos y proteínas de canales que se localizan exclusivamente en los miocitos auriculares ($I_{K_{ur}}$, $I_{K_{Ach}}$, $KV_{1.5}$, $CaV_{1.5}$). Entre ellos destacan: AVEO118, XEND0101, el vernakalant y la ranolazina.

El vernakalant, el agente más avanzado en la investigación, es un bloqueador selectivo de los canales atriales de I_{Na} y varios canales de potasio ($I_{K_{ur}}$, I_{to} e $I_{K_{Ach}}$). En los ensayos clínicos CRAFT y ACT I/II se evaluó su seguridad y eficacia con un mayor porcentaje de cardioversión farmacológica y una reducción del tiempo mediano de reversión, en ausencia de efectos secundarios significativos. El estudio AVRO mostró una superioridad del

vernakalant frente a la amiodarona en capacidad de reversión de FA de reciente comienzo (<48horas) con pocos efectos secundarios²⁰⁰⁻²⁰¹

Fármacos no antiarrítmicos

Por otra parte, en los últimos años, existe una mayor evidencia de la acción antiarrítmica de fármacos no-antiarrítmicos. El tratamiento con estatinas²⁰²⁻²⁰⁴, ácidos grasos omega 3²⁰⁵⁻²⁰⁷, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina²⁰⁸⁻²⁰⁹ y antagonistas de la aldosterona podría modificar el remodelado auricular subyacente y frenar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el estudio GISSI-AF (*“Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation”*) muestra que un fármaco perteneciente a la familia de los antagonistas del receptor de angiotensina, el valsartán no previene la recurrencia de FA como se había concluido en trabajos previos²⁰⁸. En el mismo sentido, los datos del ensayo clínico ACTIVE I (*“Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events”*) recientemente publicados²¹⁰ no han mostrado beneficio de un fármaco antagonista del receptor de la angiotensina II, irbesartan, en la reducción de las recurrencias arrítmicas comparado con placebo.

Por consiguiente, la verdadera acción antiarrítmica de todo este grupo de fármacos no-antiarrítmicos y el momento de su uso más eficaz en la prevención de la recurrencia de FA, parece requerir un conocimiento más profundo de sus cualidades terapéuticas.

1.7.3.2. Ablación de Venas pulmonares (VVPP)

Tras la identificación del papel fundamental de la zona de unión de las venas pulmonares a la aurícula izquierda en el inicio, como factor desencadenante, y la perpetuación de la FA¹²³, el aislamiento eléctrico ó desconexión mediante ablación circunferencial de las mismas, ha emergido como una técnica eficaz para el tratamiento de la FA²¹¹⁻²¹⁴.

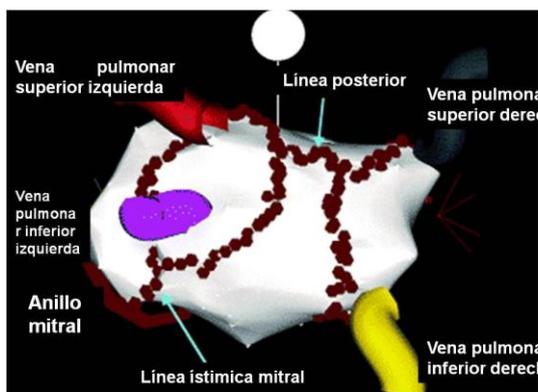


Figura 25. Ablación de venas pulmonares.

Mapa electroanatómico de la aurícula izquierda (vista posterior). Se muestra un ejemplo de la estrategia de ablación en la FA, con líneas de ablación que aíslan a las venas pulmonares y otras líneas en la parte posterior de la aurícula izquierda y en el istmo mitral.

Según un estudio observacional realizado en el Hospital de la Universidad de Pensilvania que recoge su experiencia acumulada en ablación de venas pulmonares, el grupo de pacientes más jóvenes, con una edad inferior a 45 años, presentó el mayor porcentaje de enfermos libres de FA sin fármacos antiarrítmicos al año y la menor tasa de complicaciones. En la actualidad, se considera que los jóvenes con FA paroxística constituyen la población en la que la ablación de VVPP obtiene los mejores resultados en términos de permanencia en ritmo sinusal y de calidad de vida.²¹⁵

Las nuevas guías de FA de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) recientemente publicadas² recomiendan la realización de ablación de venas pulmonares en pacientes con FA paroxística o persistente refractarios al menos a un fármaco antiarrítmico o con intolerancia a los mismos, con indicación IIa. Además sugieren que este tratamiento invasivo puede ser considerado como opción alternativa a los fármacos antiarrítmicos en pacientes sin cardiopatía estructural, con indicación IIb.

De esta forma, la ablación con catéter de la FA se ha consolidado como una opción terapéutica en el tratamiento de la FA y se ha incrementado el número de procedimientos realizados en todo el mundo.

En el año 2010 la ablación de la fibrilación auricular fue el cuarto sustrato más frecuente abordado en los laboratorios de nuestro país. Durante ese año se realizaron 1309 (15%) procedimientos en toda España, cifra que representa un incremento del 10% respecto al registro del año 2009. El abordaje técnico fue el aislamiento ostial con desconexión eléctrica en el 27% de los casos,

aislamiento circunferencial con desconexión como objetivo en el 70% y aislamiento circunferencial con reducción de potenciales en el 3% restante ²¹⁶.

Como ya se ha indicado, la tasa de éxito de la ablación de VVPP depende del tipo de FA. En pacientes con formas paroxísticas y sin cardiopatía estructural se logra la curación de la FA en un 80%-90% de los enfermos con uno ó dos procedimientos²¹³ (entre el 20 al 40% de los sujetos requieren más de un intervencionismo ²¹¹). Estos resultados se corresponden a una estrategia basada en suprimir los desencadenantes con ablación circunferencial de las venas pulmonares (*trigger-based strategy*).

En las formas persistentes y permanentes, en las que las aurículas están muy remodeladas, los resultados, en la actualidad, son menos favorables. En estos pacientes además de realizar la ablación circunferencial de las venas pulmonares son necesarias otras técnicas que actúen sobre el sustrato (*substrate-based strategy*), aconsejándose incluir en el área de ablación las zonas que presentan electrogramas auriculares fraccionados complejos y los focos de alta frecuencia. Basado en esta estrategia, recientemente se ha publicado el estudio multicéntrico de Verma *et al.* que muestra la rentabilidad de este enfoque mixto, desencadenantes más sustrato, frente a la ablación aislada de las venas pulmonares.²¹⁷

Ni la disfunción ventricular izquierda ni la insuficiencia cardiaca son contraindicaciones para el procedimiento de ablación, sino factores que indican el beneficio potencial de la técnica. Se ha demostrado que el control del ritmo mediante el aislamiento de venas pulmonares es superior a la ablación del nodo aurículoventricular (NAV) e implante de resincronizador en pacientes con disfunción ventricular izquierda refractarios a fármacos antiarrítmicos. La ablación de las venas pulmonares mejoró la fracción de eyección ventricular izquierda, la capacidad funcional y la calidad de vida de pacientes con disfunción sistólica con diferencias significativas respecto a los enfermos a los que se realizó ablación del nodo aurículo-ventricular ²¹⁸.

Con objetivo de identificar a los pacientes que responderán con éxito a este procedimiento invasivo y que mantendrán el ritmo sinusal en el

seguimiento, se han considerado válidos los mismos marcadores pronósticos de recurrencia tras cardioversión eléctrica. Por consiguiente, los pacientes hipertensos²¹⁹⁻²²⁰, con síndrome de apnea obstructiva del sueño²²¹⁻²²³, formas persistentes de larga evolución²²⁴⁻²²⁵, una aurícula izquierda dilatada^{219-220, 224-225} o un gran volumen de grasa pericárdica²²⁶ tienen mayor probabilidad de fracaso de la técnica. No obstante, también se han postulado nuevos predictores de éxito como la ausencia de amplias zonas auriculares de fibrosis y cicatrización cuantificadas con resonancia magnética²²⁷.

Sin embargo, conviene señalar que, en la actualidad, se dispone de poca información sobre la eficacia a muy largo plazo de la ablación de las venas pulmonares y de los resultados de este procedimiento en la población anciana²²⁸ o con cardiopatía valvular.

1.8. FA y patología aórtica: remodelado vascular de la raíz aórtica y esclerosis valvular aórtica

1.8.1. Esclerosis aórtica

1.8.1.1. Definición

La esclerosis valvular aórtica se define macroscópicamente por el engrosamiento de los velos valvulares secundario al aumento irregular de su contenido en colágeno y el desarrollo áreas de calcificación que ocasionan la existencia de una mayor rigidez funcional. La apertura valvular no está restringida y, por consiguiente, la velocidad a través de la válvula es normal o muy ligeramente aumentada.

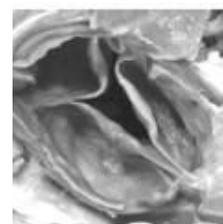


Figura 26. Válvula aórtica esclerosada

En etapas más avanzadas de este proceso, el engrosamiento y la calcificación se hacen tan importantes que llegan a ocasionar la obstrucción de la válvula, es decir, la estenosis valvular aórtica. En seguimientos a medio plazo, se ha descrito que al menos el 6% de los pacientes con esclerosis

aórtica presentan una progresión a estenosis aórtica al menos de grado moderado²²⁹⁻²³⁰.

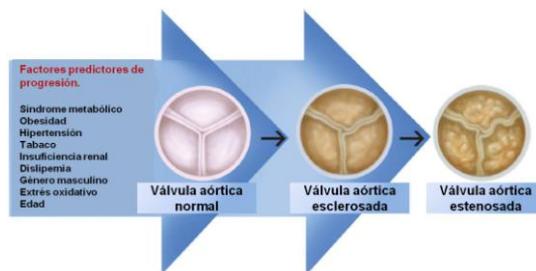


Figura 27. Progresión enfermedad valvular aórtica calcificada.²³¹

La esclerosis aórtica es un hallazgo ecocardiográfico común; en estudios poblacionales su prevalencia se estima en un 25-30% en los adultos mayores de 65 años y en más del 40% si su edad supera los 75 años²³²⁻²³⁴. Sin embargo, la esclerosis aórtica no puede ser considerada como un proceso exclusivamente fisiológico-degenerativo relacionado con el envejecimiento de la población y que, por otra parte, carezca de relevancia clínica; de hecho, no es observado en el 50% de las personas con edades superiores a los 80 años. En la actualidad, existen datos histopatológicos y clínicos convincentes, procedentes de varios estudios clínicos y experimentales, que sugieren que la esclerosis aórtica es un proceso activo, semejante a la aterosclerosis y que se asocia significativamente con una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos como ésta²³⁵⁻²³⁷. Sin embargo, el mecanismo bioquímico subyacente del desarrollo, la progresión de la esclerosis aórtica y de su asociación con eventos coronarios, en el momento presente, continua siendo incierto.

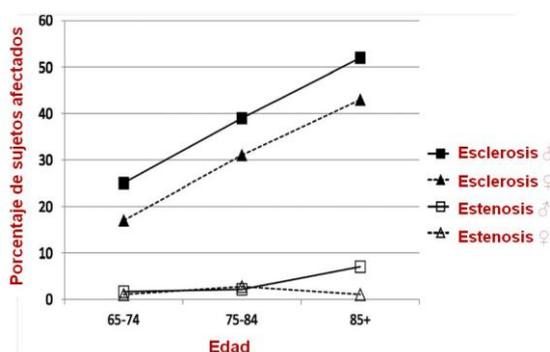


Figura 28. Prevalencia de la valvulopatía aórtica en el Estudio Cardiovascular de Salud.

Estudio observacional de 5201 individuos realizado en EEUU en el periodo de tiempo comprendido entre 1989 y 1990. La prevalencia de la esclerosis aórtica aumentó sustancialmente con la edad en ambos sexos.²³²

La Dra. Otto definió en 1.999 ²³⁷, la esclerosis aórtica como la presencia de áreas focales de hiperecogenicidad y engrosamiento de las valvas aórticas sin restricción del movimiento de las cúspides. Consideró estenosis aórtica cuando el engrosamiento de las cúspides ocasiona una apertura sistólica reducida en la imagen bidimensional y un incremento de la velocidad transvalvular aórtica ($\geq 2,5$ m/s en la cohorte original y ≥ 2 m/s en la cohorte suplementaria).

Sin embargo, hasta la fecha actual no han sido definidos unos criterios diagnósticos estrictos de esta entidad por las Sociedades científicas; recogiendo distintos criterios de especificación en la bibliografía existente. Dada la importancia clínica de esta entidad y las posibles implicaciones diagnóstico-terapéuticas que de su detección se derivan, resulta relevante disponer de una definición nosológica coherente.

En una reciente publicación, Gharacholou *et al.* ²³⁸ proponen unos criterios diagnósticos que recogen los aspectos utilizados por los principales estudios observacionales. No obstante, son muchos los autores y los clínicos que consideran que una velocidad máxima en 2 m/s supone un valor restrictivo, y establecen, al igual que la última guía conjunta de ecocardiografía de las sociedades europea y americana, el punto de corte en 2.5 m/s. ^{232, 237, 239}.

Criterios diagnósticos de la esclerosis valvular aórtica propuestos por Gharacholou (2011) ²³⁸

- Engrosamiento irregular, no uniforme de las valvas, comisuras, o ambas.
- Existencia de áreas focales de hiperecogenicidad que sugieran calcificación.
- Apertura conservada o mínimamente restringida de las cúspides aórticas.
- Velocidad máxima doppler de onda continua a través de la válvula menor a 2 m/s.
- Se debe confirmar la presencia de esclerosis válvula aórtica sin armónico (es decir, empleando imágenes fundamentales) y evitar el uso de ganancias altas.

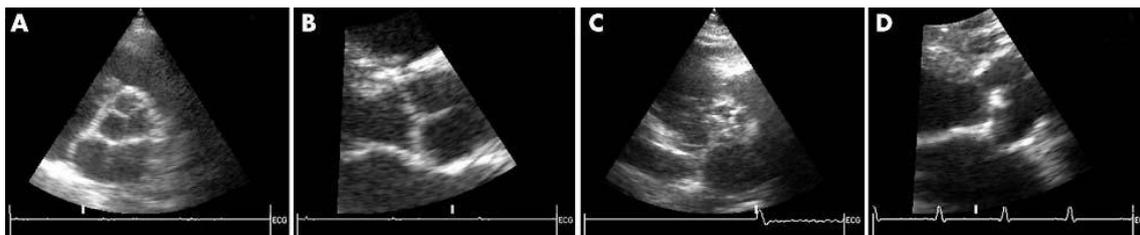


Figura 29.- Imágenes ecocardiográficas comparativas de válvula normal en paraesternal eje corto (A) y zoom en paraesternal eje largo (B) y una válvula aórtica esclerosada en eje corto (C) y eje largo (D).

1.8.1.2. Esclerosis aórtica como marcador de enfermedad cardiaca.

Con los datos disponibles en el momento actual, se puede afirmar que la presencia de esclerosis aórtica se asocia a un pronóstico clínico adverso, con un incremento de los eventos cardiovasculares adversos e incluso de la mortalidad.

En el Estudio de Salud Cardiovascular²³⁶ que incluyó a más de 5.000 adultos mayores de 65 años seguidos durante más de cinco años, la esclerosis aórtica, en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida, se asoció con un aumento del riesgo de infarto de miocardio del 40% y una tendencia hacia un incremento de riesgo de angina, insuficiencia cardiaca y accidentes cerebrovasculares. Además la presencia de esta patología valvular incrementó el riesgo de muerte cardiovascular en torno al 50%.

Sin embargo, el mecanismo de dicha asociación no ha sido establecido. Es probable que la esclerosis valvular pudiera representar un marcador de aterosclerosis o de la existencia de un proceso inflamatorio sistémico.

La esclerosis de la válvula aórtica parece tener un valor predictivo más decisivo para eventos adversos cardiovasculares en las mujeres, en pacientes de más de 65 años de edad²⁴⁰ y en los individuos hipertensos²⁴¹. Una mayor extensión de la calcificación valvular presagia un riesgo mayor en relación con las situaciones de calcificación limitadas a áreas puntuales²⁴². Algunos autores afirman que el reconocimiento precoz de la esclerosis aórtica con control de los

factores de riesgo cardiovasculares podría evitar su progresión hacia una válvula aórtica estenosada²⁴³.

1.8.1.3. Esclerosis aórtica. Aterosclerosis e inflamación sistémica.

1.8.1.3.1. Esclerosis aórtica y aterosclerosis

En la actualidad, la relación existente entre la esclerosis aórtica y la aterosclerosis se considera controvertida.

Algunos estudios epidemiológicos revelaron que la esclerosis aórtica comparte muchos de los factores de riesgo asociados a la aterosclerosis. Éstos incluyen la edad, el género masculino, la hipertensión, la elevación sérica de la lipoproteína A y del colesterol LDL, el tabaquismo y la diabetes^{232, 234, 244-246}. Tabla 3. Además existen múltiples evidencias que sugieren que ambas entidades comparten mecanismos patogénicos comunes^{236, 247-248}. De este modo para algunos autores la esclerosis aórtica ha sido considerada como el proceso aterosclerótico que afecta a la válvula aórtica²³⁴. Algunos estudios clínicos han demostrado la existencia de una fuerte asociación entre las anomalías valvulares aórticas y la aterosclerosis aórtica, sobre todo cuando ésta se localiza en las proximidades de la válvula aórtica (esclerosis sinotubular y aterosclerosis de la aorta ascendente).²³⁴

Tabla 3. Factores clínicos asociados con la esclerosis aórtica comparados con la enfermedad coronaria en la cohorte de Framingham (análisis multivariante*).

Factores de riesgo	Estudio de salud cardiovascular. OR (IC95%)	RR para EC en hombres (Framingham)	RR para EC en mujeres (Framingham)
Edad	2,18 (1,04- 1,06)	1,05 (1,04- 1,06)	1,04 (1,03- 1,06)
Género masculino	2,01 (1,70- 2,50)		
Tabaquismo	1,35 (1,11- 1,70)	1,71 (1,39- 2,10)	1,49 (1,13- 1,97)
HTA	1,23 (1,11- 1,40)	1,92 (1,42- 2,59)	2,19 (1,46- 3,27)
Aumento de la Lipoproteína A	1,23 (1,14- 1,32)		
Aumento del Colesterol LDL	1,12 (1 03- 1,23)	1,74 (1,36- 2,24)	1,68 (1,17- 2,40)
Talla	0,84 (0,75- 0,93)		

*OR para la presencia de esclerosis aórtica y los factores clínicos en el estudio de Salud Cardiovascular (Cardiovascular Health Study) es comparado con el RR de enfermedad coronaria en la Cohorte del estudio de Framingham, incorporando los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad coronaria. HTA: hipertensión arterial, RR: Riesgo relativo, EC: enfermedad coronaria; OR: Odds ratio.

Sin embargo, para otros grupos de investigación, la aterogénesis no ha demostrado sólidamente constituir el proceso patogénico básico de la esclerosis aórtica. Ngo y col. no observaron asociación entre los factores de riesgo coronario y la presencia de esclerosis aórtica²⁴⁹. Además, aunque ambas entidades se asocian a un mayor número de eventos cardiovasculares, mientras que en la aterosclerosis éstos se relacionan con la inestabilidad de placas de ateroma y fenómenos trombóticos, los efectos adversos asociados a la valvulopatía aórtica resultan por la obstrucción del flujo causado por el incremento de la rigidez y el engrosamiento de las valvas.

Histopatológicamente, cuando se comparan las lesiones observadas en válvulas aórticas esclerosadas y en las placas de ateroma aórticas se identifican similitudes como son: el aumento del contenido de LDL y lipoproteína (a), la existencia de infiltrados celulares inflamatorios y calcificaciones microscópicas. Sin embargo, simultáneamente, existen diferencias importantes entre ellas, como el hecho de que en las lesiones escleróticas aórticas existe una mayor sobrecarga cálcica y sin embargo, no se observa la infiltración de células musculares lisas presente en las placas de ateroma^{234, 236, 250-252}. Tabla 4

En los últimos años, han surgido nuevas teorías que postulan la implicación de una combinación del estrés oxidativo y la disfunción endotelial en el desarrollo de esclerosis valvular aórtica y a su asociado riesgo cardiovascular^{249, 253}

Tabla 4. Comparativa entre la enfermedad valvular aórtica calcificada y la aterosclerosis.²⁵⁴

	Enfermedad valvular aórtica calcificada	Aterosclerosis
Hechos histopatológicos		
Lipoproteínas	++++	++++
Oxidación lipídica	++++	++++
Calcificación	+++++	++
Cambios inflamatorios	++++	++++
Marcadores inflamatorios sistémicos	+	++
C.pneumonia y otros agentes infecciosos	+	+
Polimorfismos genéticos	++	+++
Tipo celular predominante	Fibroblastos	Células musculares lisas
Factores de riesgo clínico		
Insuficiencia renal	++++	++++
Tabaquismo	+++	++++
HTA	++	++++
Dislipemia	+++	++++
DM	+	+++++
Disfunción endotelial	++	++++

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus.

1.8.1.3.2. Esclerosis aórtica e inflamación.

Como ya se ha comentado, la actividad inflamatoria está presente en las lesiones histológicas de la esclerosis aórtica. Sin embargo, no en todos los estudios se ha comprobado la coexistencia de una elevación significativa de los marcadores séricos inflamatorios.

De este modo, aunque algunos autores revelan que afecciones valvulares más graves presentan concentraciones séricas de mediadores inflamatorios mayores²⁵⁵⁻²⁵⁸ (PCR, IL6, metaloproteinasas...) y sostienen la teoría que aquellos enfermos con un mayor actividad inflamatoria experimentan un mayor número de eventos coronarios en el seguimiento²⁵⁶, otros grupos no observan correlación entre estos marcadores inflamatorios y la esclerosis aórtica.²⁴⁹

Por otro lado, existe la certidumbre que el proceso inflamatorio activo sistémico favorece la progresión de la valvulopatía aórtica. De este modo, Sánchez y col. publicaron la relación entre los niveles de PCR ultrasensible y la progresión de la estenosis aórtica degenerativa.²⁵⁹

A parte de estos marcadores sistémicos de inflamación, Marincheva-Savcheva publicó en el 2011 que el uso de PET-fluorodeoxiglucosa como índice no invasivo de inflamación, permite observar la predominancia del proceso inflamatorio local en la afectación valvular aórtica precoz.²⁶⁰

En conclusión, en la actualidad, fisiopatológicamente la relación entre la aterosclerosis, el proceso inflamatorio y la esclerosis aórtica sólo puede explicarse parcialmente. Son necesarios estudios focalizados en este tema que permitan su conocimiento profundo.

1.8.2. Raíz aórtica

1.8.2.1. Anatomía y fisiología de la raíz aórtica.

La raíz aórtica es la porción de la aorta que contiene los senos de Valsalva, las valvas y los triángulos intervalvares²⁶¹⁻²⁶³. Se separa de la aorta ascendente por la cresta o unión sinotubular.

Los senos de Valsalva constituyen la porción dilatada de la raíz aórtica; su límite superior lo forma la unión sinotubular y su límite inferior, el punto más bajo de inserción de las valvas aórticas. Su diámetro es por término medio un 3-5% mayor que el del anillo aórtico²⁶⁴.

La unión sinotubular es el cinturón distal rico en fibras elásticas que separa la raíz y la aorta ascendente. Su diámetro es el más pequeño de toda la raíz, siendo de un 10 a un 15% menor que el anillo aórtico.

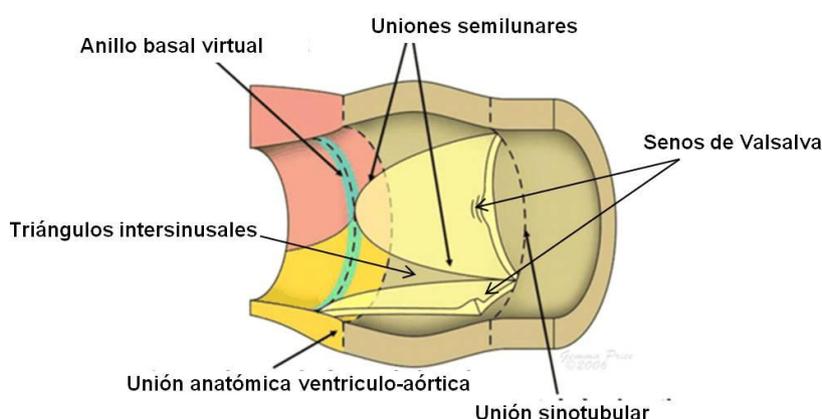


Figura 30. Esquema anatómico de la raíz aórtica

Estructura de la pared de la raíz aórtica.

La estructura vascular de la aorta consta de tres capas: la adventicia, la media y la íntima, separadas por una lámina elástica interna (entre la íntima y la media) y otra lámina externa (entre la media y la adventicia) Figura 31:

- a) La *adventicia* es la capa externa y está formada principalmente por fibras de colágeno, elastina y fibroblastos. Configura una malla de fibras de

colágeno que se mezclan y forman el tejido conectivo, en el que se distribuyen las fibras elásticas y los pequeños vasos nutricios (vasa vasorum) que irrigan las células de la pared arterial. La función principal de la adventicia es mantener el vaso sanguíneo en condiciones funcionales.

- b) La *media* es la capa más gruesa y da resistencia mecánica al vaso. Se compone por células de músculo liso, fibras de colágeno y elastina dentro de una matriz de relleno. La capa media de la aorta es rica en tejido elástico que se encuentra agrupado en sus límites externos formando sendas membranas elásticas. Las fibras de colágeno presentes en la media tienen una disposición concéntrica y son principalmente de los tipos I, III y V. Estas fibras colágenas son rígidas y resistentes, si bien cuando no hay cargas se encuentran fuertemente plegadas. Sin embargo, cuando son sometidas a fuerzas de distensión, se van estirando y contribuyen progresivamente a aumentar la rigidez de la pared del vaso.

- c) La *íntima* es la capa que está en contacto con la sangre. Está formada por un primer estrato de células endoteliales (endotelio), bajo la que hay una fina capa de tejido conjuntivo- estrato subendotelial- compuesta de colágeno, fibras elásticas, músculo liso y, a veces, algunos fibroblastos. Esta subcapa le confiere al vaso más elasticidad.

Es importante destacar que la estructura de la pared de la aorta y otras arterias de gran diámetro es distinta a la de las arterias de pequeño diámetro y arteriolas. En la aorta y arterias principales la capa elástica es mayor en proporción al contenido de colágeno y fibras musculares, proporcionando propiedades elásticas importantes. En las arterias menores y arteriolas, en cambio, es menor la presencia de elastina, resultando en un comportamiento más rígido.

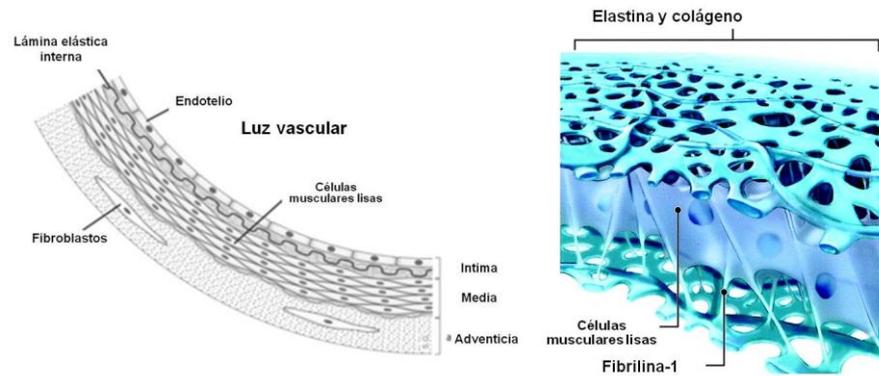


Figura 31. Estructura de la pared aórtica.

En la Figura de la izquierda se muestra una sección de la pared vascular aórtica. En la segunda Figura, detalle de la capa media vascular donde las microfibrillas de fibrilina1 unen las células musculares lisas a los componentes de la matriz: elastina y el colágeno.

Fisiología de la raíz aórtica

La raíz aórtica transmite, en condiciones normales, de modo laminar y unidireccional el flujo sistólico procedente del ventrículo izquierdo, ofreciendo la menor resistencia posible a su paso. También, mantiene un adecuado flujo coronario y evita el daño tisular de los velos valvulares con los cambios frecuentes y variables de las condiciones hemodinámicas.

Los movimientos de apertura y cierre de los velos valvulares durante el ciclo cardíaco son prácticamente pasivos²⁶⁵. La unión sinotubular, sometida a los cambios de presión en la aorta se expande en sístole, traccionando las comisuras y abriendo los velos valvulares. Por el contrario, el anillo aórtico depende de los cambios de presión en el ventrículo izquierdo²⁶⁶, se contrae en sístole y se dilata en diástole, cuando se produce el llenado ventricular, ejerciendo presión de la base de los velos, contribuyendo al cierre valvular. Finalmente, en los senos de Valsalva, se generan corrientes circulantes o vórtices²⁶⁷ que evitan que los velos se acerquen a la pared de la raíz aórtica y ocluyan los orificios coronarios y que contribuyen al cierre desde la mesotelesístole a la diástole.

Ecocardiografía de la raíz aórtica:

La evaluación de las dimensiones de la raíz aórtica mediante ecocardiografía bidimensional está estandarizada, siendo factible mediante el uso de ecocardiografía transtorácica en el 99,3%²⁶⁸. Se efectúa en el anillo aórtico, los senos de Valsalva y la unión sinotubular²⁶⁹⁻²⁷⁰. Figura 32

Usando una proyección paraesternal longitudinal, al final de la diástole, se miden los diámetros de la raíz aórtica con la técnica “leading-edge to leading-edge” (del primer eco al primer eco).

La Tabla 5 muestra las dimensiones normales de la raíz aórtica en adultos. En general cuando se realiza una referencia al tamaño de la raíz aórtica sin especificar la localización de la medida, se considera la dimensión en los senos de Valsalva.

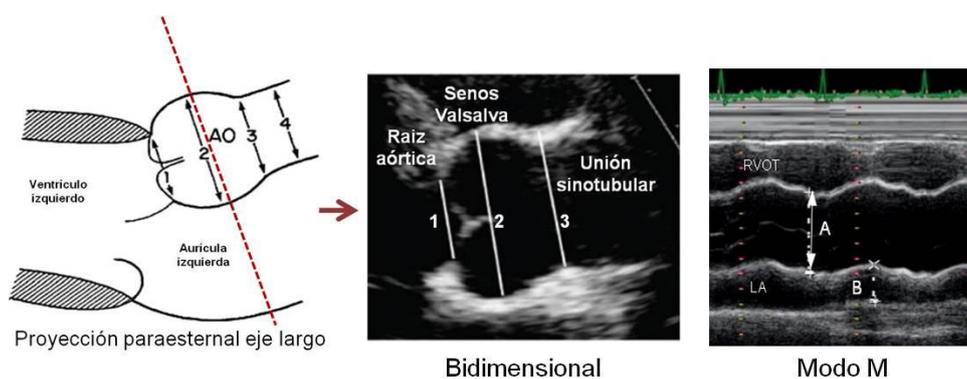


Figura 32. Raíz aórtica, modo de medida en ecocardiografía bidimensional y modo M

En la Figura de la izquierda: representación esquemática de las estructuras cardíacas existentes en una proyección paraesternal eje largo. Figura central: imagen ecocardiográfica bidimensional en un plano paraesternal eje largo, con zoom en la raíz aórtica que muestra las diferentes medidas de la raíz aórtica. Figura de la derecha: modo de medida de la raíz en modo M aórtica en telediástole.

Varios estudios transversales han relacionado el tamaño de la raíz aórtica con la edad, factores antropométricos como el género y el tamaño corporal y con factores de riesgo cardiovascular, principalmente la hipertensión²⁷¹⁻²⁷⁴. En relación a este último factor, en el estudio de Vasan *et al.*²⁷⁵, las dimensiones de la raíz aórtica se correlacionaron de forma directa

con la presión arterial media y la diastólica y, de forma inversa con la presión arterial sistólica y la presión de pulso.

Tabla 5. Dimensiones normales de la raíz aórtica en adultos. Erbel y col.

270, 276

Diámetro	Valor	Estudio
Anillo aórtico (cm)		
Hombre	2,6 ± 0,3	ETT
Mujer	2,3 ± 0,2	ETT
Senos de Valsalva (cm)		
Hombre	3,4 ± 0,3	ETT
Mujer	3,0 ± 0,3	ETT
Raíz aórtica	< 3,7	ETT
Unión sinotubular		
Hombre	2,9 ± 0,3	ETT
Mujer	2,6 ± 0,3	ETT

Donde ETT: ecocardiografía transtorácica

1.8.2.2. Remodelado aórtico. Papel de la aterosclerosis.

Como consecuencia de los cambios mecánicos, en particular originados por la presión y el flujo sanguíneo, los vasos arteriales sufren un proceso adaptativo estructural y funcional; en él, modifican la geometría y las propiedades vasculares. Este fenómeno recibe la denominación de remodelado vascular. Así pues, el remodelado vascular es el cambio de propiedades geométricas o mecánicas respecto a un estado homeostático de referencia debido a la persistencia de acciones externas.

Fung²⁷⁷ describe que este remodelado vascular se manifiesta de diferentes modos, como son:

- a) *Cambios en el diámetro de la luz del vaso, en la relación entre el espesor de la pared y el diámetro de la luz, y en el contenido de células musculares.*
- b) *Crecimiento no uniforme en el vaso.*
- c) *Cambio de las propiedades mecánicas que relacionan tensiones y deformaciones en el tejido.*

d) *Cambios celulares y moleculares. Cambios en la morfología celular y alteraciones bioquímicas*²⁷⁸.

Se ha descrito que la edad favorece la existencia de este remodelado arterial a nivel aórtico que, incluso se relaciona de un modo relevante, con la patogénesis de la enfermedad cardiovascular²⁷⁹. Con los años la pared arterial aórtica sufre alteraciones estructurales: la túnica media de la aorta disminuye su contenido de elastina, llegando incluso a fracturarse y aumentar los depósitos de colágeno y de calcio^{271-274, 280}. Estas modificaciones en la estructura de la pared vascular originan, consecuentemente, cambios morfológicos como la dilatación arterial. Todas estas transformaciones estructurales han sido también observadas en la raíz aórtica.

En los últimos años, son varios los estudios que aclaran algunos de los aspectos del proceso de remodelado y dilatación de la raíz aórtica, en concreto, sus factores determinantes, su asociación con la aterosclerosis y la relación con el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos.

Con respecto a los factores determinantes y la asociación con la enfermedad aterosclerótica un estudio realizado por Cuspidi *et al.*²⁸¹ que incluyó a más de tres mil pacientes hipertensos, reveló que la dilatación de la raíz aórtica, definida por un diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva mayor de 40 mm en varones y de 38 mm en mujeres, estaba presente en un 8,5% y un 3,1% respectivamente. Los pacientes con una aorta dilatada eran de mayor edad, tenían un mayor índice de masa corporal, mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, presión arterial diastólica, hipertrofia ventricular izquierda, engrosamiento carotideo intimo-medial y tasa de microalbuminuria y una mayor presencia de placas de ateroma en las arterias carótidas. La hipertrofia ventricular izquierda, la

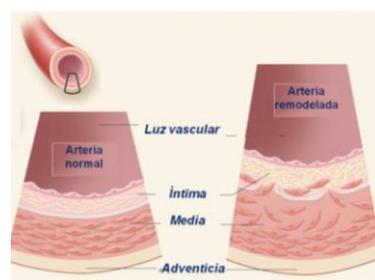


Figura 33. Remodelado vascular

El remodelado vascular consta de cambios tanto en la estructura parietal como en sus propiedades físicas. Estas modificaciones ocasionan que las arterias se dilaten, elonguen, engruesen su pared y, por ello, aumenten su rigidez.

aterosclerosis carotídea, el sobrepeso y el síndrome metabólico fueron los principales predictores independientes y potencialmente de una raíz aórtica dilatada. Se ha postulado que estos factores interaccionarían, a lo largo del tiempo y de un modo complejo, aún no completamente entendido, afectando a la estructura y la función vascular y ocasionando, por ello, la dilatación de la raíz aórtica²⁷⁹.

No obstante, una publicación previa señaló, en contra de los resultados del estudio de Cuspidi, la existencia de una asociación inversa entre el proceso aterosclerótico y la dilatación de la aorta proximal.²⁷³

Por otro lado, Lam *et al.*²⁸² con datos de la cohorte de Framingham, publicaron el año 2010, el primer estudio longitudinal que analizó el remodelado de la raíz aórtica en el tiempo, con un seguimiento de los sujetos a corto (4 años) y largo plazo (16 años). Observaron que el remodelado de la raíz aórtica acontece fundamentalmente en la edad adulta media y tardía, y está principalmente asociado con factores que interactúan de forma compleja como la edad, el género, el tamaño corporal y la presión arterial. Los pacientes hipertensos y los obesos muestran dilataciones arteriales más pronunciadas y las mujeres sufren una menor dilatación en comparación con los hombres.

En relación con las complicaciones cardiovasculares, el estudio realizado por Gardin *et al.* (2006)²⁸³ de más de cuatro mil pacientes mayores de 65 años sin eventos cardiovasculares previos y seguidos durante un periodo de tiempo de diez años, la dilatación de la raíz aórtica medida por ecocardiografía en modo M, asociada con la presión arterial diastólica elevada y la hipertrofia ventricular, fue un predictor independiente de ictus, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular. Otros autores, han revelado que en pacientes menores de 65 años, el tamaño de la raíz aórtica se asoció a la mortalidad global aunque no encontraron que se relacionara con los eventos cardiovasculares en este grupo de edad.²⁸⁴

En el año 2011 se publicó un estudio realizado en la comunidad china que confirma la asociación positiva de la dimensión de la raíz aórtica con muchos de los factores de riesgo cardiovascular, aunque no se comporta como

un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. Por ello, estos autores postulan que el tamaño de la raíz aórtica actuaría como un factor de riesgo intermedio que permitiría, en asociación a los factores de riesgo clásicos, una mejor predicción de la enfermedad cardiovascular.²⁸⁵

2.HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las hipótesis en las que se basa el presente trabajo son las siguientes:

1. **La esclerosis valvular aórtica facilita la creación de un sustrato arritmogénico adecuado para el desarrollo y el mantenimiento de la FA.**

La esclerosis valvular aórtica, considerada un factor relevante predictivo de eventos cardiovasculares adversos, se asocia con un deterioro de la función diastólica del ventrículo izquierdo y, en consecuencia, con un aumento de las presiones de llenado telediastólicas, provocando la distensión de la aurícula izquierda y dando lugar al desarrollo de un sustrato arritmogénico propicio.

2. **La aterosclerosis y la inflamación vinculadas a la esclerosis valvular aórtica son causas, no exclusivas, del inicio y la perpetuación de la FA.**

La esclerosis aórtica comparte factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes con la aterosclerosis. La actividad inflamatoria local y sistémica puede tener un papel preponderante en esta valvulopatía aórtica. Dado que tanto el proceso aterosclerótico como la actividad inflamatoria se han relacionado con la FA, es posible que la esclerosis aórtica tenga implicaciones en el desencadenamiento y la perpetuación arrítmica.

3. **La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un factor desencadenante de la asociación entre la esclerosis aórtica y la FA.**

El sistema renina angiotensina aldosterona participa activamente en la patogenia de la esclerosis aórtica. Por otro lado, la activación de dicho sistema se ha relacionado con el desarrollo de la FA. Por consiguiente, pudiera existir una asociación entre la FA y la esclerosis aórtica mediada por la activación del eje neurohormonal considerado.

4. El remodelado vascular de la raíz aórtica se comporta como un marcador de riesgo de FA y de recurrencia arrítmica tras la recuperación del ritmo sinusal.

El remodelado vascular aórtico es un proceso dinámico de respuesta compensadora a un cambio de la carga hemodinámica aórtica que limita el aumento de la presión de pulso y la rigidez de la pared aórtica que acontece con la edad ²⁸². Esta sobrecarga hemodinámica puede repercutir en las cavidades cardiacas favoreciendo el inicio y la perpetuación arrítmico. Así, la existencia de un remodelado vascular a nivel de la raíz aórtica, objetivado por las dimensiones arteriales, podría ser marcador de riesgo de FA y de recurrencia arrítmica.

5. La naturaleza esclerodegenerativa de la esclerosis valvular aórtica y el remodelado de la raíz aórtica se asocia a un mayor remodelado estructural atrial que facilita el desarrollo de la FA.

La esclerosis valvular aórtica y el remodelado de la raíz aórtica tienen una naturaleza esclerodegenerativa que podría asociarse a una mayor fibrosis atrial modificadora de la estructura y de las propiedades electrofisiológicas de los cardiomiocitos atriales, propiciando la existencia de un sustrato arritmogénico adecuado para el desarrollo de la FA.

3.OBJETIVOS

El objetivo fundamental del presente estudio es comprobar en pacientes con FA no valvular que han recuperado el ritmo sinusal, si existe una relación independiente entre las características anatómicas de la válvula aórtica y el diámetro de la raíz aórtica y la recurrencia posterior de la arritmia.

Para la consecución de este objetivo será necesario analizar las siguientes variables:

1. Prevalencia de la esclerosis aórtica en los pacientes con distintas formas de FA: paroxística, persistente o permanente.
2. Dimensión de la raíz aórtica, y su relación con las distintas formas clínicas de FA.
3. Relación entre la esclerosis aórtica y la recurrencia arrítmica en pacientes sin cardiopatía estructural con FA no permanente.
4. Relación entre el diámetro de la raíz aórtica y la recurrencia arrítmica en pacientes con FA no permanente.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión

Se ha diseñado un estudio descriptivo prospectivo, en el que se incluyeron 225 pacientes, procedentes del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2006 y marzo del 2007. De ellos 78 (34.6%) estaban diagnosticados de FA permanente y eran seguidos en la consulta externa de Cardiología. Los 146 pacientes restantes precisaron atención urgente por FA de reciente comienzo en Servicio de Urgencias del Hospital mencionado o en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCIC); 61 (27%) pacientes con formas autolimitadas y el resto con FA revertida a ritmo sinusal, bien con el uso de fármacos antiarrítmicos o precisando una cardioversión eléctrica sincronizada. Figura 34.

En todos los casos del grupo formado por la FA paroxística y persistente (formas no permanentes), la recuperación del ritmo sinusal había acontecido en las dos semanas previas a la consulta de inclusión.

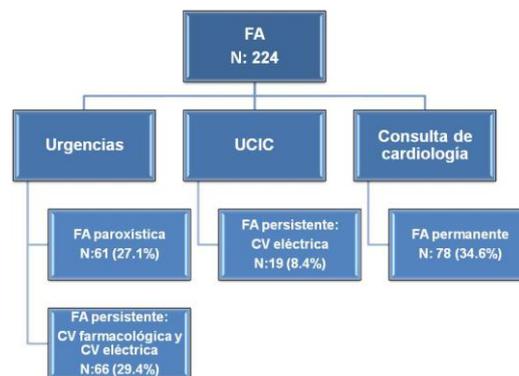


Figura 34.- Población de estudio

Donde, FA: Fibrilación auricular; UCIC: Unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, CV: cardioversión; N: número de enfermos.

Todos los enfermos cumplieron los criterios de inclusión establecidos que son los que Figuran en la Tabla 6. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años de edad y aquellos otros que presentaban una cualquier valvulopatía tipo estenosis mitral, estenosis aórtica u otra de grado mayor a ligero, disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, mala clase funcional (III y IV de la NYHA), antecedentes de una cirugía cardíaca previa, historia de

cardiopatía isquémica, una válvula aórtica bicúspide, síndrome de Marfan, disfunción tiroidea, insuficiencia renal, infección activa, enfermedad reumatológica, neoplásica maligna o infecciosa activa, así como, los portadores de marcapasos y todos los enfermos con contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante.

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
~ Consentimiento informado
~ Pacientes con FA permanente o con FA cardiovertida a ritmo sinusal en las dos semanas previas, en ausencia de recurrencia tras la cardioversión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
~ Edad menor a 18 años
~ Cardiopatía estructural significativa (valvulopatía, miocardiopatía, cardiopatía isquémica).
~ Válvula aórtica bicúspide
~ Síndrome de Marfan
~ Disfunción sistólica ventricular izquierda
~ Infección activa
~ Neoplasia maligna
~ Enfermedad reumatológica
~ Disfunción tiroidea
~ Portador de marcapasos
~ Contraindicaciones para la anticoagulación
~ Clase funcional III/IV NYHA
~ Creatinina \geq 2,5 mg/dL
~ FA postquirúrgica

4.2. Consulta de inclusión

En la primera consulta realizada a los pacientes incluidos se efectuó una evaluación clínica de los mismos, realizándose la anamnesis completa, la exploración física, un electrocardiograma, un análisis sanguíneo y un ecocardiograma transtorácico.

4.2.1. Electrocardiografía

Se recopiló el estudio electrocardiográfico en FA y el obtenido inmediatamente tras la recuperación del ritmo sinusal de aquellos pacientes con formas paroxísticas y persistentes.

En la primera consulta de inclusión se registró el trazado electrocardiográfico de cada uno de los enfermos a una velocidad de 25 mm/seg y calibrando la amplitud de 1mm como equivalente a 0,1mV.

Se analizaron los siguientes parámetros: la respuesta ventricular media en FA, la frecuencia cardiaca en ritmo sinusal, el cumplimiento de los criterios de crecimiento ventricular izquierdo según Sokolov- Lyon (S en V1 + R en V5-6 > 35 mm) y, en pacientes en ritmo sinusal: la duración del segmento PR, de la onda P, el complejo QRS, la deflexión terminal negativa de la onda P en V1 y del intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca según la fórmula de Bazett (QTc).

Se consideró la existencia de una deflexión terminal negativa de la onda P en la derivación V1 significativa (DTNV1) cuando su amplitud fue superior a 0,1 mV y su duración mayor de 40ms. Figura 35.

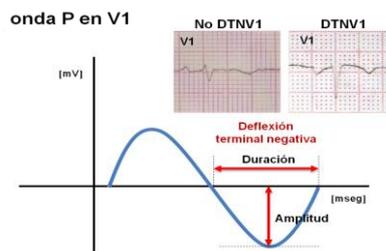


Figura 35. Modo de medida de la deflexión terminal negativa en V1.

4.2.2. Análisis sanguíneo.

Se analizó la función renal con determinación del filtrado glomerular con la fórmula de MRDR (“modification in diet in renal disease) normalizada por superficie corporal.

$$\begin{aligned} \text{Filtrado glomerular (MDRD)} &= \\ &= 186,3 \times \text{creatinina plasmática}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 0,742 \text{ en mujeres} \end{aligned}$$

Figura 36. Cálculo del filtrado glomerular según fórmula de MDRD (“Modification in diet in renal disease”)

Se determinó el ionograma, el hemograma, la coagulación, varios marcadores inflamatorios (PCR ultrasensible, TNFalfa, IL6) y el NT-pro BNP.

Para la determinación de las citocinas inflamatorias y el NT-pro BNP, las muestras de sangre periférica fueron extraídas el día de la inclusión, por venopunción (EDTA-tubos) con el paciente en posición supina durante los 30 min previos. La muestra fue separada por centrifugación a 3.000 rpm durante 10 min. a temperatura ambiente y el plasma fue almacenado y congelado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de su transporte al laboratorio para su análisis.

Las concentraciones séricas de interleucinas proinflamatorias (PCR ultrasensible, IL6, TNFalfa) se midieron mediante kits comerciales de inmunoquimioluminiscencia. Las pruebas se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ensayo se realizó por triplicado para cada muestra. Los resultados de la concentración de la PCR ultrasensible se expresan en mg/dL y tanto de la IL6 como del TNFalfa en pg. /ml.

La concentración en plasma de NT-pro BNP se determinó mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecsys® pro BNP de Roche Diagnostics). Los resultados se expresan en pg/mL.

4.2.3. Ecocardiografía.

A todos los pacientes se les realizó un examen transtorácico completo el día de la inclusión con un equipo ecocardiográfico Philips HDII, según el protocolo de la Unidad de Imagen del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Se evaluaron las dimensiones y la función del ventrículo izquierdo, la morfología y función de las válvulas aurículoventriculares y de las semilunares, la dimensión de la aurícula izquierda y de la raíz aórtica. Las medidas se realizaron siguiendo las recomendaciones de las actuales guías de ecocardiografía en modo M y en dos dimensiones ²⁸⁶. Estas dimensiones



fueron promediadas por tres ciclos cardiacos consecutivos cuando el paciente presentaba un ritmo sinusal normal y por cinco ciclos si su ritmo era FA.

La **función ventricular izquierda** fue evaluada mediante el método de Simpson biplano en una proyección apical y en el modo M usando un plano paraesternal longitudinal (Método de Teichholz).

Se calculó la **masa ventricular izquierda** según las directrices actuales, considerándose la existencia de hipertrofia ventricular izquierda cuando el valor superaba el umbral de 115 g/m² en los varones y 95 g/m² en el caso de las mujeres. Figura 37.

$$\text{Masa ventricular izquierda (g)} = 0,8 \times \{1,04 \times (\text{DdVI} + \text{SIV} + \text{PP})^3 - \text{DdVI}^3\} + 0,6 \text{ g}$$

Figura 37. Cálculo masa ventricular izquierda

DdVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, SIV: grosor del septo interventricular; PP: grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo; DsVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo.

El **tamaño de la aurícula izquierda** fue estimado midiendo su eje antero posterior en el plano paraesternal eje largo y su área telediastólica en una proyección apical de cuatro cámaras. Figura 38.

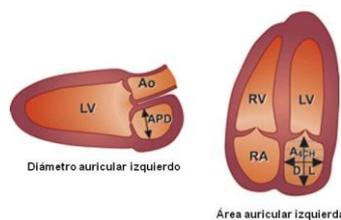


Figura 38. Dimensiones de la aurícula izquierda

APD: diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda y A4CH: área auricular izquierda en cuatro cámaras; LV: ventrículo izquierdo; Ao: aorta; RV: ventrículo derecho; RA: aurícula derecha.

Se consideró la existencia de **esclerosis valvular aórtica** cuando en la evaluación de la válvula aórtica se cumplían los siguientes criterios^{237, 239} :

- La presencia de un engrosamiento irregular, no uniforme, de las valvas o de las comisuras o de ambas.

- La existencia de áreas focales de hiperecogenicidad que sugirieran calcificación.
- Una apertura valvular aórtica preservada o un movimiento mínimamente restringido de las cúspides aórticas.
- La velocidad máxima transvalvular aórtica medida con doppler continuo menor de 2,5 m/s.

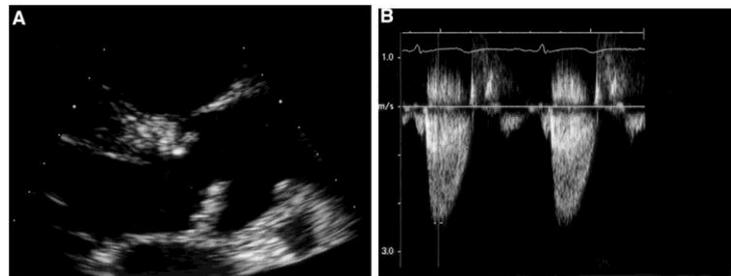


Figura 39. Imagen ecocardiográfica de una válvula aórtica esclerosada²⁵⁴

La imagen A muestra el engrosamiento valvar y la restricción leve del movimiento de la cúspide no coronariana en sístole. La Figura B refleja la señal del doppler continuo con una velocidad mínimamente incrementada de 2,4 m/s.

La evaluación de la **raíz aórtica** se realizó midiendo su dimensión transversal a nivel de los *senos de Valsalva* en una proyección paraesternal eje largo y usando el modo M, al final de la diástole (correspondiente al inicio del complejo QRS del ECG). Se consideró la distancia existente desde el primer borde de la pared anterior aórtica al primer borde de la pared posterior, de acuerdo a las recomendaciones de las sociedades de ecocardiografía (la técnica “leading-edge to leading-edge”: del primer eco al primer eco). Figura 40.

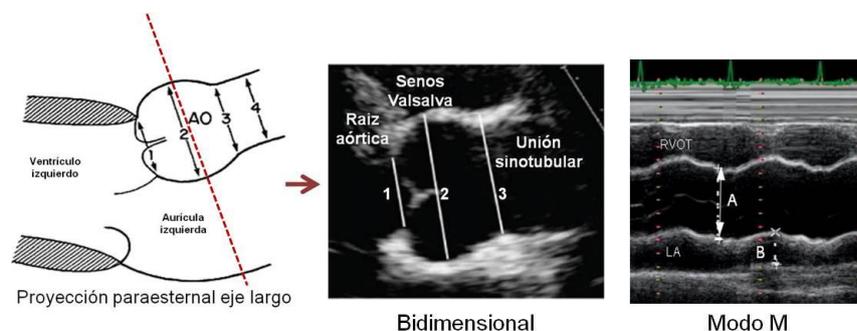


Figura 40. Raíz aórtica: Modo de medida ecocardiográfico según las recomendaciones actuales de las Sociedades de Ecocardiografía.

4.2.4. Seguimiento de pacientes. Definición de recurrencia.

Tras la consulta de inclusión, los pacientes fueron evaluados cada tres meses con un seguimiento medio de un año. En las visitas programadas se interrogó y se exploró a los enfermos, se les realizó una electrocardiografía y una analítica.

Además el ritmo del paciente se monitorizó con la realización de un ECG mensual por su médico de atención primaria.

Se instruyó a todos los enfermos incluidos sobre el método de medida del pulso arterial periférico radial. Además, se monitorizó el ritmo cardiaco mediante un holter de 24 horas con una periodicidad mensual.

Se realizaron visitas médicas adicionales cuando el paciente presentaba sintomatología sugerente de recurrencia arrítmica previo contacto telefónico con el equipo médico del estudio.

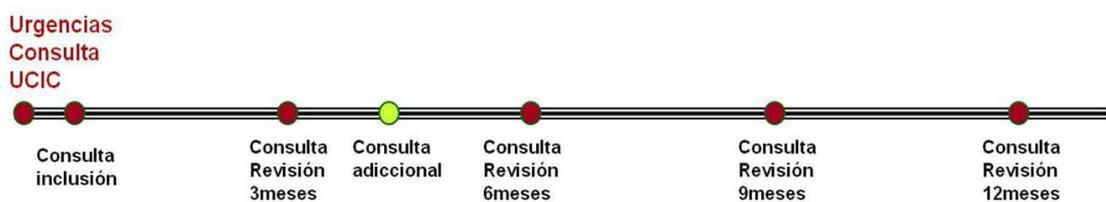


Figura 41. Esquema de seguimiento de los enfermos.

Definición de recurrencia.

Se definió recurrencia a la recurrencia clínica (percepción de palpitaciones irregulares durante al menos un minuto) ó electrocardiográfica de la FA en las visitas programadas ó en las adicionales durante el seguimiento, en las electrocardiografías realizados por su MAP o en los registros de monitorización eléctrica con holter de 24 horas.

4.2.5. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó con la utilización del *software* Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS/PC 17 (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

Se verificó si las variables continuas analizadas seguían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables con distribución paramétrica se describieron como media \pm desviación estándar, mientras que las que no se ajustaron a la misma se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se definieron porcentualmente.

Las comparaciones entre variables cualitativas fueron realizadas utilizando el test Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Las comparaciones entre dos grupos de variables normales se efectuaron mediante el test t-Student. Las comparaciones entre las variables no normales se evaluaron con el test U de Mann-Whitney. Las comparaciones de datos cuantitativos normales entre más de dos grupos independientes se trataron con el uso del análisis de la varianza de un factor (ANOVA) y el test estadístico de Kruskal Wallis cuando la distribución no era normal.

Para investigar la correlación entre las variables cuantitativas se calcularon los coeficientes de correlación r de Pearson o rho de Spearman, en función de su ajuste a la normalidad. En la interpretación de la importancia de las correlaciones se aplicó la regla de Colton: correlaciones de 0 a 0,25 (o -0,25) indicaron muy poca o ninguna relación, las de 0,25 a 0,50 (o de -0,25 a -0,50) señalaron un grado mínimo de relación, aquellas de 0,50 a 0,75 (o de -0,50 a -0,75) implicaron una relación de moderada a buena y las mayores de 0,75 (o de -0,75) señalaron una relación de buena a excelente²⁸⁷.

El poder diagnóstico de recurrencia de las variables, es decir, la capacidad del modelo para diferenciar a los pacientes que recurrían durante

el seguimiento, se analizó mediante una curva ROC (Receiver Operating Characteristics) y se calculó el área bajo la curva. Un valor de 0,5 indicaba que el modelo no discriminaba mejor que el azar y un valor de 1 señalaba una distinción perfecta²⁸⁸.

El análisis de la supervivencia univariado se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. El nivel de significación de las diferencias entre las curvas de supervivencia se efectuó con el test de rangos logarítmicos. El análisis de la supervivencia multivariante se llevó a cabo mediante una regresión por Cox con el cálculo de la tasa de riesgo ó *Hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. En él se incluyeron las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante y aquellas con asociación conocida con la recurrencia de la FA en la literatura.

Para todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

5.DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población base del estudio contenido en el presente documento es 225 pacientes con FA procedentes del Hospital Clínico Universitario de Salamanca que fueron incluidos consecutivamente a partir de la fecha del inicio del estudio. Aproximadamente un tercio de ellos, 78 (34,6%), estaban diagnosticados de FA permanente y realizaban seguimiento en la consulta ambulatoria de Cardiología. Los 146 pacientes restantes habían recuperado exitosamente el ritmo sinusal en las dos semanas previas a la consulta de inclusión, tras detectarse una FA de reciente comienzo; en 61 pacientes de forma espontánea (FA paroxística) y en los otros 85 enfermos mediante cardioversión farmacológica o eléctrica (FA persistente).

Todos los sujetos cumplieron los criterios de inclusión, de este modo, ningún paciente tenía disfunción ventricular ni cardiopatía estructural significativa. Tabla 6

La Tabla 7 recoge las características basales de la población global y de los tres subgrupos existentes en función de la tipología de FA.

La edad media de nuestros enfermos fue de 68,6 años con una desviación estándar de 11,0 años, con un porcentaje pacientes con edad igual o superior a 75 años del 31%. El 54% eran varones, el 64% hipertensos, un 13% diabéticos y el 10% padecían patología pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El porcentaje de pacientes mayores de 75 años considerado en cada uno de los tres subgrupos no mostró diferencias significativas. Por otra parte, se observa que la edad media de los pacientes con formas paroxísticas (69 ± 12 años) o persistentes (65 ± 13 años) fue inferior que aquellos otros con FA permanente (72 ± 8 años) mostrando, exclusivamente, diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de FA persistente y permanente en el parámetro analizado.

No fueron observadas diferencias significativas en el porcentaje de pacientes hipertensos o diabéticos presentes en cada uno de los subgrupos considerados. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con FA permanente se observó un mayor porcentaje de individuos con patología pulmonar obstructiva crónica en relación con los otros dos subgrupos. Tabla 7.

Tabla 7. Características basales de la población en estudio

Variables	Población global N:225	FA paroxística N:61	FA persistente N:86	FA permanente N:78	P
Edad (años)	69± 11	69± 12	65 ± 13	73± 8	0.000 *ns; χ^2 0,00; ¥ ns
Edad ≥ 75 años	70 (31.1%)	21 (34.4%)	19 (22.1%)	30 (38.5%)	0.063 *0,13; χ^2 0,03;¥0,62
Género masculino	121 (53.8%)	21 (41%)	53 (61.6%)	43 (55.1%)	0.045 *0,02; χ^2 0,39; ¥0,09
Talla (cm)	163,2 ± 8,0	161± 8,1	164,0± 7,7	163,1± 8,7	Ns *ns; χ^2 ns; ¥ ns
Peso (kg)	74,4± 12,1	71,9± 12,7	74,3± 11,9	76,5± 11,6	Ns *ns χ^2 ns; ¥ 0,07
HTA	146 (63.6%)	40 (65.6%)	50 (58.1%)	53 (67.9%)	0.39 *0,29; χ^2 0,19; ¥0,76
DM	30 (13.3%)	10 (16.4%)	11 (12%)	9 (11.5%)	0.69 *0,63; χ^2 0,80; ¥0,41
EPOC	23 (10.2%)	3 (4.9%)	4 (4.7%)	16 (20.5%)	0.001 *1; χ^2 0,02; 0,008

Las variables cuantitativas normales se expresan como media ± desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como número de pacientes (%).

Test estadístico utilizado en la comparación si las variables eran normales fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Turkey): (*) entre la "FA paroxística y FA persistente"; (χ^2) entre "FA persistente y FA permanente" y (¥) "FA paroxística y FA permanente".

HTA: Hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ns: no significativo.

En relación con el tratamiento a que estaban sometidos los pacientes de la población de estudio cabe significar que la mitad de los enfermos tenían pautado IECA o ARAII, el 49% betabloqueantes, el 30% estatinas y el 25 % fármacos antiarrítmicos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó por subgrupos el porcentaje de enfermos con antiagregantes, anticoagulantes, digoxina, diuréticos y fármacos antiarrítmicos; sin encontrarse diferencias relevantes con el uso de

inhibidores del enzima conversora de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, betabloqueantes o estatinas. Tabla 8.

Tabla 8. Características basales de la población a estudio: Tratamiento farmacológico

Variables	Población global N:225	FA paroxística N:61	FA persistente N:86	FA permanente N:78	p
AAS	58 (26.1%)	22 (36.1%)	22 (25.9%)	14 (18.4%)	0.065 *0,20; χ 0,25; \neq 0,02
ACO	162 (73%)	32 (52.5%)	62 (72.9%)	68 (89.5%)	0.000 *0,01; χ 0,01; \neq 0,00
Digoxina	47 (21%)	6 (9.8%)	7 (8.1%)	34 (44.2%)	0.000 *0,77; χ 0,00; \neq 0,00
IECA	48(21.5%)	15 (24.6%)	18 (20.9%)	15 (19.7%)	0.778 *0,69; χ 1,0; \neq 0,49
ARA₂	63 (28.3%)	22 (36.8%)	23 (26.7%)	18 (23.7%)	0.257 *0,27; χ 0,72; \neq 0,11
IECA+ARA₂	110 (49.3%)	37 (60.17%)	41 (47.7%)	32 (42.1%)	0.090 *0,13; χ 0,52; \neq 0,03
BB	110 (49.3%)	31 (50.8%)	48 (55.8%)	31 (40.8%)	0.15 *0,61; χ 0,05; \neq 0,24
Estatina	68 (30.4%)	25 (41.0%)	21 (24.4%)	22 (28.6%)	0.09 *0,047; χ 0,54; \neq 0,12
Flecainida	29 (13%)	11 (18%)	17 (19.8%)	1 (1.3%)	0.001 *0,73; χ 0,00; \neq 0,001
Amiodarona	28 (12,6%)	3 (4,9%)	25 (29,1%)	0 (0%)	0.000 *0,00; χ 0,00; \neq 0,051
FAA	57 (25,6%)	14 (23%)	42 (48,8%)	1 (1,3%)	0,000 *0,001; χ 0,00; \neq 0,00
Diurético	77 (34,5%)	9 (14,8%)	29 (33,7%)	39 (51,7%)	0,007 *0,01; χ 0,024; \neq 0,00

Las variables cualitativas se expresan como número de pacientes (%). (*) entre la "FA paroxística y FA persistente"; (χ) entre "FA persistente y FA permanente" y (\neq) "FA paroxística y FA permanente".

AAS: ácido acetyl salicílico; ACO: anticoagulantes orales; IECA: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina; ARA2: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; FAA: fármacos antiarrítmicos; ns: no significativo.

El análisis electrocardiográfico de los pacientes no puso de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los parámetros específicos de hipertrofia ventricular izquierda. Los enfermos con formas paroxísticas tuvieron respuestas ventriculares medias, en FA, superiores a las registradas en las formas persistentes o en las

permanentes. Sin embargo en el análisis poshoc estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Por otro lado, 65 pacientes (46%) presentaron una DTNV1 tras la recuperación del RS, y la DTNV1 fue significativamente más prevalente en pacientes con FA persistente (el 52 frente al 34%; $p = 0,044$). Tabla 9

Tabla 9. Características electrocardiográficas de la población a estudio.

Variables	Población global N:225	FA paroxística N:61	FA persistente N:86	FA permanente N:78	p
Electrocardiograma pre y post cardioversión					
RVM en FA	99,5± 34,4	123,21± 32,31	107,5± 37,35	80,5± 19,7	0.000 *ns; χ ns; \neq 0,096
FC en RS	68,2± 16,9	69,1± 14,42	67,8± 18,1		0,77
Electrocardiograma consulta de inclusión					
FC	72,2± 17,6	64,0± 10,7	71,1± 16,7	80,2± 19,7	0.00 *0,03; χ 0,002; \neq 0,00
Sokolow	20[8]	18,5[5,5]	20,3 [11]	20,3 [8]	0,64 *ns; χ ns; \neq ns
PR (mseg)	170 [40]	169 [40]	174 [40]		0,61
QRS (mseg)	90[20]	90[20]	90[14]	90[40]	0,59 *ns; χ ns; \neq ns
DTNV1	65 (44,5%)	21 (34,4%)	44 (51,8%)		0,044

Las variables cuantitativas normales se expresan como media \pm desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como número de pacientes (%).

Test estadístico utilizado en la comparación si las variables eran normales fue el ANOVA de un factor y el test de Kruskal Wallis si las variables no seguían una distribución normal. El análisis poshoc (test de Turkey): (*) entre la "FA paroxística y FA persistente"; (χ) entre "FA persistente y FA permanente" y (\neq) "FA paroxística y FA permanente". Donde: RVM: respuesta ventricular media; FA: FA; RS: ritmo sinusal; PR: intervalo PR; DTNV1: deflexión terminal negativa positiva en V1

El resultado de las determinaciones analíticas de la función renal (creatinina y su aclaramiento por MDRD), de los marcadores séricos de inflamación sistémica (PCR_{us}, TNF α , IL₆) y la función tiroidea no mostraron diferencias relevantes entre los pacientes de los distintos subgrupos

considerados. Por el contrario, sí fue significativa las variaciones apreciadas en los valores correspondientes del NT-pro BNP en el subgrupo con FA permanente respecto de los otros dos. Tabla 10

Tabla 10. Características basales de la población: analítica.

Variables	Población global N:225	FA paroxística N:61	FA persistente N:86	FA permanente N:78	p
Urea (mg/dL)	47,7± 13,5	48,37± 13	45,2± 11,7	50,1± 15	0.071 *ns; χ 0,06; \neq ns
Creatinina (mg/dL)	1,1±0.23	1,02± 0.2	1,00± 0,2	1,0± 0,2	0,87 *ns; χ ns; \neq ns
MDRD (mL/min/1.73m²)	69,0± 19,9	66,01± 20,2	71,8± 20,1	68,3± 19	0,204 *ns; χ ns; \neq ns
PCR_{us}	0,22 [0,43]	0,23 [0,3]	0,21 [0,4]	0,26 [0,47]	ns *ns; χ ns; \neq ns
IL₆	4,81 [4,4]	4,07 [3,7]	4,86 [4,6]	5,2 [5,06]	0.085 *ns; χ ns; \neq ns
TNF_{alfa}	11,5 [9,7]	10,5[6,2]	10,8 [8,8]	13,9 [13,6]	ns *ns; χ ns; \neq ns
NT-pro BNP (pg/mL)	597,2[1023]	350 [579]	412 [1081]	1051 [1148]	0.000 *ns; χ 0,001; \neq 0,00

Las variables cuantitativas normales se expresan como media \pm desviación estándar, las no paramétricas como mediana [rango intercuartílico]. Test estadístico utilizado en la comparación si las variables eran normales fue el ANOVA de un factor y el test de Kruskal Wallis si las variables no seguían una distribución normal. El análisis poshoc (test de Turkey): () entre la “FA paroxística y FA persistente”; (χ) entre “FA persistente y FA permanente” y (\neq) “FA paroxística y FA permanente”. Donde, MDRD: tasa de filtrado glomerular según “modified diet in renal disease”; PCR_{us}: proteína C reactiva ultrasensible; IL₆: interleukina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-pro BNP: fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral.*

Como consecuencia del estudio ecocardiográfico realizado a los pacientes se estableció, Tabla 11:

- La verificación de la normalidad de la dimensiones y de la función sistólica del ventrículo izquierdo, tal y como se había exigido en las condiciones de inclusión del presente estudio.
- La no existencia de diferencias significativas entre los subgrupos considerados, en relación con las dimensiones del septo interventricular, la pared posterior, el diámetro diastólico y el sistólico del ventrículo izquierdo.

- La masa ventricular izquierda fue significativamente mayor en los pacientes con una FA permanente ($202,0 \pm 54,8$ en la FA paroxística vs. $204,2 \pm 70,8$ en la FA persistente vs. $242,5 \pm 61,4$ en la FA permanente, $p= 0,023$).
- En el cómputo total de la población se determinó que el valor medio del diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda fue de $42,2 \pm 7$ mm y el área auricular izquierda media de $23,11 \pm 6$ cm². Estos valores medios presentaban diferencias significativas cuando eran considerados y comparados entre cada uno de los subgrupos tipo del estudio:
 - *Diámetro anteroposterior auricular izquierdo* en la FA paroxística $39,4 \pm 5,8$ mm vs. $40,5 \pm 7,2$ en la FA persistente vs. $46,3 \pm 6,1$ en la FA permanente, $p= 0,000$.
 - *Área auricular izquierda*: $20,2 \pm 4,7$ cm² vs. $21,5 \pm 4,9$ vs. $26,7 \pm 6,2$ respectivamente, $p= 0,00$).

Estas diferencias son matizadas y esclarecidas en el análisis poshoc que pone de relieve, la no existencia de diferencias, en los parámetros mencionados entre las formas no permanentes, mientras que, sí las muestran entre el subgrupo con FA permanente y los otros dos.

- La presencia de una válvula aórtica esclerosada se observó en más del cincuenta por ciento de los pacientes del grupo de estudio (54%), siendo este porcentaje significativamente mayor en el subgrupo con FA permanente, en un 68% de los enfermos, respecto al de los otros dos subgrupos (47% en la FA paroxística y 48% en la FA persistente). Del mismo modo, la velocidad máxima transvalvular aórtica fue superior en los individuos con formas permanentes ($1,33 \pm 0,26$ m/seg en la FA paroxística vs. $1,36 \pm 0,34$ en la FA persistente vs. $1,49 \pm 0,35$ en la FA permanente, $p= 0,017$).
- Las dimensiones de la raíz aórtica mostraron un incremento significativo en función de la progresiva perdurabilidad del proceso arritmico: paroxística, persistente y permanente ($29,4 \pm 6,3$ mm vs. $31,9 \pm 5,3$ vs. $32,5 \pm 5,2$, respectivamente con $p= 0,005$).

Tabla 11. Características de la población basal. Ecocardiografía.

Variables	Población global N:224	FA paroxística N:61	FA persistente N:86	FA permanente N:78	p
SIV (mm)	11,6± 2,1	11,5± 2,3	11,6± 1,9	11,8± 2,1	ns *ns; χ ns; \neq ns
DDVI (mm)	48,4± 5,4	48,5± 5,0	47,6± 5,6	49,1± 5,5	ns *ns; χ ns; \neq ns
PP (mm)	12,2± 9,5	10,5± 1,5	10,8± 1,5	11,3± 2,1	ns *ns; χ ns; \neq ns
DSVI (mm)	31,5± 7,5	31,6± 7,2	31,1± 6,1	31,82± 6,0	ns *ns; χ ns; \neq ns
Masa VI	217,2± 91,1	202,0± 54,8	204,2± 70,8	242,5± 61,4	0,023 *ns; χ 0,04; \neq 0,04
FEVI Teichholz (%)	61,4± 11,4	61,33± 9,8	62,6± 10,2	60,1± 13,7	ns *ns; χ ns; \neq ns
FEVI Simpson (%)	62,7± 8,1	63,8± 6,9	62,8± 6,8	60,6± 9,9	0,022 *ns; χ ns; \neq ns
DAI (mm)	42,2± 7,1	39,4± 5,8	40,5± 7,2	46,3± 6,1	0,000 *ns; χ 0,00; \neq 0,00
AAI (cm ²)	23,1± 5,9	20,2± 4,7	21,5± 4,9	26,7± 6,2	0,00 *ns; χ 0,00; \neq 0,00
AAI ≥ 20cm ²	167 (75%)	32 (52%)	65 (76%)	70 (93%)	0,000 *0,004; χ 0,002; \neq 0,000
Velocidad máxima Ao (m/seg)	1,4± 0,33	1,33± 0,26	1,36± 0,34	1,49± 0,35	0,009 *ns; χ 0,04; \neq 0,01
Raíz Ao (mm)	31,4± 5,7	29,4± 6,3	31,9± 5,3	32,5± 5,2	0,005 *0,03; χ 0,76; 0,005
Esclerosis aórtica	118 (54,4%)	28 (47%)	41 (48%)	49 (68%)	0,017 *0,86; χ 0,01; \neq 0,01

Las variables cuantitativas normales se expresan como media ± desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan como número de pacientes (%).

Test estadístico utilizado en la comparación si las eran variables normales fue el ANOVA de un factor y el test de Kruskal Wallis si las variables no seguían una distribución normal. El análisis poshoc (test de Turkey): (*) entre la "FA paroxística y FA persistente"; (χ) entre "FA persistente y FA permanente" y (\neq) "FA paroxística y FA permanente".

SIV: septo interventricular; DDVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; PP: pared posterior; DSVI: diámetro sistólico de ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; DAI: diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda medido en paraesternal eje largo; AAI: área auricular izquierda; Ao: aorta; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ns: no significativo.

6.RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados obtenidos en el presente estudio. En primer lugar Figuran los correspondientes al análisis del grupo total base del trabajo, particularizados en el análisis de la esclerosis valvular aórtica y la raíz aórtica. Posteriormente se analiza la recurrencia de la FA, en los pacientes que recuperaron el ritmo sinusal, y sus factores predictivos.

6.1. Esclerosis aórtica

El estudio ecocardiográfico realizado al grupo total de pacientes manifestó que en 118 de ellos, o lo que es lo mismo en un 54%, la válvula aórtica estaba esclerosada. El análisis del porcentaje de pacientes con esclerosis aórtica en función del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente), evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Los pacientes con formas paroxísticas y persistentes presentaron con menor frecuencia una válvula aórtica esclerosada en comparación con aquellos con una FA permanente (47% vs. 48% vs. 68%; $p= 0,017$). Figura 42.

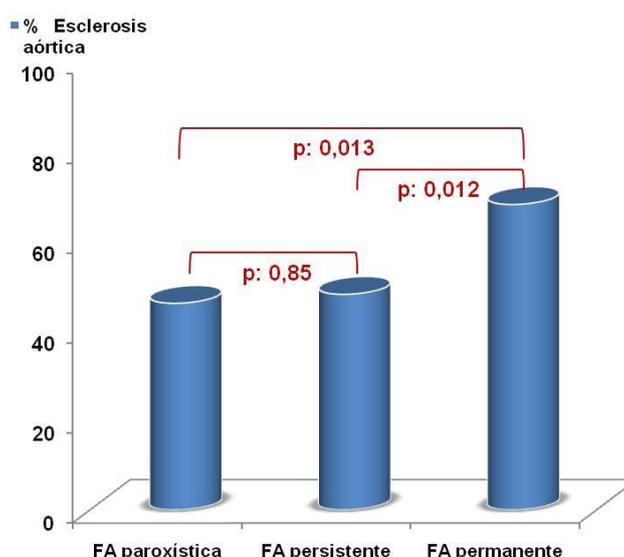


Figura 42. Esclerosis aórtica (%) en función de tipo de FA

6.1.1 Análisis descriptivo de la variable esclerosis aórtica:

Las Tablas 12 y 13 muestran los resultados más significativos del análisis realizado, con objeto de conocer las variables que se asociaban a la presencia de esclerosis aórtica. Los pacientes con una válvula aórtica esclerosada comparados con aquellos con una válvula aórtica morfológicamente normal eran de mayor edad y en un mayor porcentaje hipertensos; en ellos las dimensiones del septo interventricular, la pared posterior del ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda y la raíz aórtica fueron significativamente mayores. Además, presentaban una mayor masa ventricular izquierda y velocidad máxima transvalvular aórtica; los niveles de NT-pro BNP y todos los parámetros séricos inflamatorios determinados más elevados, alcanzando en el caso del NT-pro BNP y TNF_{α} la significación estadística.

Tabla 12. Análisis descriptivo de la variable esclerosis aórtica (variables cuantitativas).

Variables	Esclerosis aórtica	No Esclerosis aórtica	P
Edad (años)	72,4± 8,7	64,5± 13	0,00
Talla (cm)	162,5± 7,7	164,2± 8,3	0,12
Peso (kg)	73,0± 12,2	75,2± 12	0,37
ECG	Esclerosis Aórtica	No Esclerosis aórtica	P
QRS (mseg)	92 [29]	94 [20]	0,031
Sokolov (mm)	21 [9]	19 [7,5]	0,19
PR (mseg)	166 [38]	180 [40]	0,17
Analítica	Esclerosis Aórtica	No Esclerosis Aórtica	P
Creatinina (mg/dL)	1,05± 0,25	0,96± 0,2	0,002
Urea	50,3± 14,7	44,5± 11,7	0,002
MDRR (mL/min/1,73)	64,2± 18,0	74,1± 19,6	0,000
PCR _{us}	0,24 [0,43]	0,20[0,36]	0,28
IL ₆	5 [6]	4,4 [4]	0,086
TNF _{alfa}	12,2 [12]	10,5 [7]	0,041
NT-pro BNP	754 [934]	405 [1140]	0,002
Ecocardiografía	Esclerosis Aórtica	No Esclerosis Aórtica	p
Septo interventricular (mm)	12,2± 2,1	10,9± 1,8	0,000
Diámetro diastólico VI (mm)	48,8± 5,7	47,9± 5	0,24
Pared posterior (mm)	11,2± 1,8	10,6± 1,6	0,034
Diámetro sistólico VI (mm)	32,0± 8,1	31,5± 5,5	0,60
Masa ventricular izquierda (g)	221,3± 55	193,7± 52,2	0,000

Variables	Esclerosis aórtica	No Esclerosis aórtica	p
Masa ventricular izquierda indexada (g/m ²)	121,2± 29	104,1± 26,1	0,000
FEVI (Teichholz) (%)	62,6± 11,8	60,3± 10,8	0,13
FEVI (Simpson) (%)	63,1± 8,8	62,51± 6,8	0,47
Diámetro AP AI (mm)	43,6± 6,7	41,1± 6,5	0,008
Área auricular izquierda (cm ²)	24,5± 6,5	21,5± 5,0	0,000
Velocidad máxima válvula aórtica (m/s)	1,41± 0,38	1,33± 0,23	0,000
Raíz aórtica (mm)	32,9± 5,6	29,5± 5,2	0,000

Las variables cuantitativas normales se expresan como media \pm desviación estándar, las no paramétricas como mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas se expresan como número de pacientes (%). MDRD: "modified diet renal disease"; PCR_{us}: Proteína C reactiva ultrasensible; IL₆: interleuquina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-proBNP: fracción terminal del péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AP: anteroposterior; AI : aurícula izquierda.

Tabla 13. Análisis descriptivo de la variable esclerosis aórtica (variables cuantitativas).

Variables	% de Esclerosis aórtica **	p
Género masculino	53,8% vs. 54,9%	0,89
Edad \geq 75años	68,6% vs. 47,7%	0,006
HTA	64,0% vs. 37,5%	0,00
DM	60,0% vs. 53,4%	0,55
Dislipemia	60,0% vs. 50,0%	0,20
ARA II	54,8% vs. 53,8%	1,0
IECA	63,0% vs. 51,7%	0,19
Betabloqueante	58,3% vs. 50,0%	0,22
Amiodarona	60,7% vs. 53,2%	0,54
Flecainida	31,0% vs. 57,7%	0,009
FAA	45,6% vs. 57,1%	0,16
Diurético	65,3% vs. 48,3%	0,02
Digoxina	73,9% vs. 49,1%	0,003
Filtrado glomerular (MDRD) < 90mL/min/1.73m ²	58,4% vs. 29,0%	0,003
DTNV1	50,8% vs. 46,7%	0,733
AI dilatada (\geq 20 cm ²)	58,5% vs. 42,6%	0,058
Raíz aórtica \geq 31mm	66,1% vs. 40,6%	0,000
HTVI (criterios ASE)	65,8% vs. 40,4%	0,000
FA paroxística	45,9% vs. 57,6%	0,13
FA persistente	48,8% vs. 57,9%	0,21
FA permanente	68,1% vs. 47,6%	0,006

** Presencia vs. ausencia de variable

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; FAA: fármacos antiarrítmicos;; MDRD: "modified diet renal disease";DTNV1: deflexión terminal negativa en V1 >1mm y >0,1mV; AI: aurícula izquierda; HTVI: hipertrofia ventricular izquierda según criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía; FA: FA; ASE: "American Society of Echocardiography".

6.2. Raíz aórtica

En el estudio de la raíz aórtica se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de los subgrupos de FA establecidos. Los pacientes con formas paroxísticas presentaron valores menores en comparación con las formas persistentes y permanentes ($29,4 \pm 6,35$ mm vs. $31,86 \pm 5,3$ vs. $32,47 \pm 5,21$ respectivamente; $p = 0,005$, ANOVA). El análisis poshoc (test Turkey) mostró diferencias estadísticamente significativas entre las dimensiones de la raíz aórtica en pacientes con FA paroxística y FA persistente ($p = 0,027$), con FA paroxística y FA permanente ($p = 0,005$) y, sin embargo, no existieron diferencias entre la FA persistente y la permanente ($p = 0,76$). Tabla 14 y Figura 43

Tabla 14. Raíz aórtica y tipos de FA

	Población total	FA paroxística	FA persistente	FA permanente	P
Raíz Aórtica (mm)	$31,4 \pm 5,7$	$29,4 \pm 6,3$	$31,9 \pm 5,3$	$32,5 \pm 5,2$	0,005 *0,03; χ 0,76; ¥0,005

Test estadístico utilizado en la comparación si las variables eran normales fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Turkey): (*) entre la "FA paroxística y FA persistente"; (χ) entre "FA persistente y FA permanente" y (¥) "FA paroxística y FA permanente".

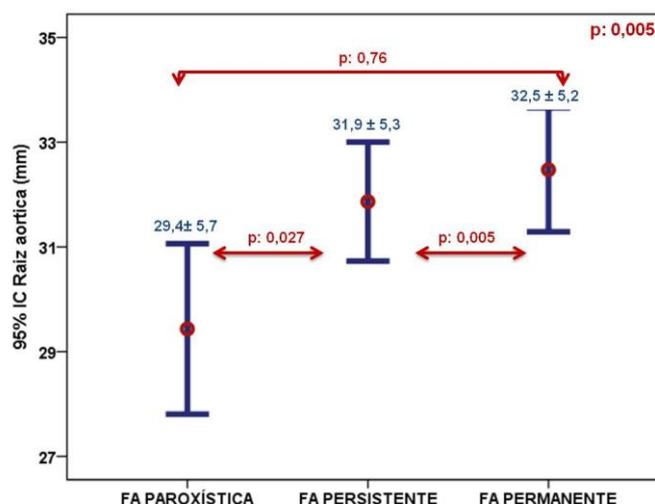


Figura 43: Dimensión media de la raíz aórtica según tipo de FA

6.2.1. Análisis descriptivo de la variable raíz aórtica

La dimensión de la raíz aórtica de los pacientes varones y aquellos con una válvula aórtica esclerosada resultó significativamente mayor. No se observaron diferencias en función de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes o la dislipemia. Tabla 15

La Tabla 16 muestra el análisis de correlación entre la dimensión aórtica y las variables cuantitativas clínicas, analíticas y ecocardiográficas. La raíz aórtica se correlació positivamente, aunque de forma modesta, con la creatinina, el diámetro diastolico del ventrículo izquierdo, la masa ventricular y el tamaño de la aurícula izquierda.

Tabla 15. Análisis descriptivo de la raíz aórtica (variables cualitativas)

Variables	Raíz aórtica (mm) **	P
Género masculino	32,6± 5,7 vs. 30,01± 5,3	0,001
Edad ≥ 75años	31,6± 5,8 vs. 30,9± 5,5	0,41
HTA	31,4± 5,4 vs. 31,5± 6,3	0,93
DM	31,6± 6,4 vs. 31,4± 5,6	0,83
Dislipemia	31,6± 4,5 vs. 31,3± 6,3	0,73
ARA II	31,2± 5,1 vs. 31,4± 5,9	0,76
IECA	31,8± 6,3 vs. 31,3± 5,5	0,60
Betabloqueante	31,9± 5,0 vs. 30,9± 6,2	0,16
Amiodarona	31,6± 5,3 vs. 31,4± 5,7	0,86
Flecainida *	29,8± 5,0 vs. 31,6± 5,7	0,09
Fármacos antiarrítmicos	30,6± 5,3 vs. 31,6± 5,8	0,26
Estatina	31,8± 4,7 vs. 31,2± 6,1	0,48
Diurético *	32,4± 5,7 vs. 30,9± 5,6	0,05
DTNV1	31,2± 6,0 vs.30,5± 5,7	0,52
CVI por Sokolov	32,9± 5,3 vs. 31,4± 5,7	0,46
IR (MDRR90)	31,5± 6,0 vs. 30,9± 3,7	0,62
Aurícula izquierda ≥ 20 cm ²	31,6± 5,1 vs. 30,6± 7,0	0,28
Esclerosis Aórtica *	32,9± 5,6 vs. 29,5± 5,3	0,00
HTVI por ecocardiografía *	32,1± 5,8 vs. 30,0± 5,6	0,02

** Dimensión de la raíz aórtica: Variable presente vs. variable ausente

Donde, HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; FAA: fármacos antiarrítmicos; CVI: crecimiento ventricular izquierdo; MDRD: "modified diet renal disease"; AI : aurícula izquierda; HTVI: hipertrofia ventricular izquierda según criterios de la Sociedad americana de ecocardiografía.

Tabla 16. Análisis descriptivo raíz aórtica: correlación (variables cuantitativas)

Variables	Estadístico*	P
Edad (años)	0,05	0,43
Analítica		
Creatinina (mg/dL)	0,172	0,011
Urea	0,025	0,71
MDRR (mL/min/1,73)	-0,041	0,22
PCR ultrasensible	-0,011	0,87
IL ₆	-0,024	0,78
TNF _{alfa}	0,042	0,54
NT-pro BNP	0,128	0,061
Ecocardiografía		
Septo interventricular (mm)	0,106	0,13
Diámetro diastólico VI (mm)*	0,205	0,004
Pared posterior (mm)	0,021	0,77
Diámetro sistólico VI (mm)	0,092	0,19
Masa ventricular izquierda *	0,18	0,01
FEVI (Teichholz) (%)	0,041	0,54
FEVI (Simpson) (%)	-0,070	0,30
Diámetro AP AI (mm) *	0,144	0,032
Área auricular izquierda (cm ²) *	0,120	0,075
Velocidad máxima valvular aórtica (m/s)	0,044	0,51

* *p* Pearson en el caso de variables paramétricas y Rho de Spearman si variables no normales.

MDRD: "modified diet renal disease"; PCR_{us}: Proteína C reactiva ultrasensible; IL6: interleuquina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-proBNP: fracción terminal del péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AP: anteroposterior; AI : aurícula izquierda.

6.3. Recurrencia

Recurrencia cruda. Tiempo a recurrencia

Tras un seguimiento de un año, 84 de los 146 pacientes con formas paroxísticas y persistentes, tuvieron una recurrencia arrítmica tras la recuperación del ritmo sinusal, representando el 57,5% de los enfermos afectados por estas formas de FA. El tiempo medio de supervivencia libre de FA fue de 195 días (Intervalo de confianza del 95% [170; 222]). Figura 44

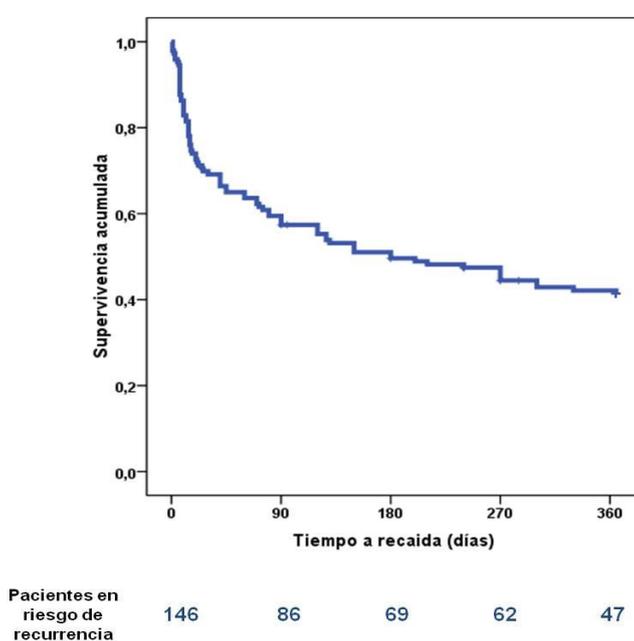


Figura 44. Curva de supervivencia (Kaplan Meier)

Análisis univariante de predictores de recurrencia

Se realizó un análisis univariante de las siguientes variables epidemiológicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y analíticas para determinar cuáles de ellas se comportaban como factores predictivos de recurrencia en la población analizada. La Tabla 17 recoge las variables analizadas.

Tabla 17. Variables analizadas en el análisis univariante

Variables epidemiológicas			
Género	Edad	Edad ≥ 75 años	Tipo de FA
Hipertensión arterial	Diabetes mellitus	Talla. Peso	
Tratamiento			
Antiagregante	Anticoagulante	IECA	ARAI
Betabloqueantes	Fármacos antiarrítmicos: amiodarona/flecainida	Digoxina	Diuréticos
Estatinas			
Variables electrocardiográficas			
RVM en FA	FC en RS tras CV	FC (dos semanas)	CVI: Sokolov
Intervalo PR (mseg)	Deflexión terminal negativa en V1 (DTNV1)		
Analítica			
Hemoglobina	Urea	PCR _{us}	NT-proBNP
Leucocitos	Creatinina	IL ₆	
Plaquetas	Aclaramiento Creatinina (MDRR)	TNF _{alfa}	
Ecocardiografía			
Septo Interventricular	Masa ventricular izquierda	Diámetro AP AI	Esclerosis aórtica
Diámetro diastólico VI	FEVI (Teichholz)	Área auricular izquierda	Velocidad máxima transvalvular aórtica
Pared posterior VI	FEVI (Simpson)	Dilatación auricular izquierda (AAI ≥ 20cm ²)	Raíz aórtica
Diámetro sistólico VI			

FA: Fibrilación auricular; FFAA: Fármacos antiarrítmicos. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II. RVM: respuesta ventricular media; FC: frecuencia cardíaca; CVI: crecimiento ventricular izquierdo; RS: ritmo sinusal. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PCR_{us}: proteína C reactiva ultrasensible; IL₆: interleuquina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-proBNP: Fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral. T^o: tratamiento.

Como se muestra en la Tabla 18, una serie de variables se asociaron de forma estadísticamente significativa a la recurrencia arrítmica. Los pacientes bajo tratamiento con digoxina y betabloqueantes presentaron un mayor porcentaje de recaída respecto a los no tratados con estos fármacos.

Además, los enfermos con filtrado glomerular $< 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, presencia de DTNV1, una aurícula izquierda dilatada o una válvula aórtica esclerosada recurrieron significativamente en un porcentaje mayor.

Tabla 18.- Análisis univariante. Recurrencia arrítmica (variables cualitativas)

Variables	% Recurrencia-FA	p
Género masculino	55,8% vs. 59,4%	0,66
FA paroxística	55,7% vs. 58,8%	0,7
Edad ≥ 75 años	60,1% vs. 56,6%	0,7
HTA	57,8% vs. 57,8%	0,94
DM	52,4% vs. 58,4%	0,60
EPOC	42,9% vs. 58,3%	0,42
AAS	56,8% vs. 58,4%	0,85
Anticoagulación oral *	62,4% vs. 50,0%	0,14
Digoxina	92,3% vs. 54,1%	0,008
IECA	54,5% vs. 58,4%	0,69
ARA II	53,3% vs. 59,4%	0,49
IECA +ARAII	53,8% vs. 61,8%	0,33
Betabloqueante *	66,7% vs. 47,1%	0,017
Estatina	58,7% vs. 57,0%	0,859
Flecainida	57,1% vs. 57,6%	0,96
Amiodarona	42,9% vs. 61,0%	0,081
Fármacos antiarrítmicos	50% vs. 62%	0,14
Diuréticos	68,4% vs. 53,7%	0,11
CVI por Sokolov	60,0% vs. 53,75	0,11
DTNV1	72,3% vs. 45,7%	0,001
Esclerosis aórtica *	73,9% vs. 42,7%	0,000
Aurícula izquierda $\geq 20\text{cm}^2$ *	63,5% vs. 46,0%	0,042
MDRR $< 90\text{mL}/\text{min}/1,72\text{m}^2$ *	62,8% vs. 33,3%	0,008

Frecuencia de recurrencia arrítmica (%): variable presente vs variable ausente.

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; FAA: fármacos antiarrítmicos; MDRD: "modified diet renal disease"; AI: aurícula izquierda; HTVI: hipertrofia ventricular izquierda; FA: Fibrilación auricular.

La Tabla 19 recoge como en los pacientes que presentaron una recurrencia arrítmica comparados con aquellos que mantuvieron el ritmo sinusal tras la cardioversión, se objetivó: una menor respuesta ventricular media en FA y una función renal más deteriorada determinada por la creatinina, la urea y el filtrado glomerular con la fórmula de MDRD. Además,

estos individuos tenían valores séricos de PCR_{us}, IL₆ y NT-proBNP significativamente superiores, junto con mayores dimensiones del septo interventricular, de la pared posterior del ventrículo izquierdo, de la aurícula izquierda (diámetro anteroposterior y área auricular izquierda) y de la raíz aórtica.

Tabla 19. Análisis univariable. Recurrencia arrítmica (variables cuantitativas)

Variables	Recurrencia (N:84)	No recurrencia (N:62)	p
Edad (años)	68± 11	64± 14	0,09
Talla (cm)	162,5 [8]	163 [9]	0,63
Peso (kg)	73,5 [10,8]	75 [18,25]	0,195
Índice de masa corporal (kg/cm ²)	27,15 ± 3,2	27,94 ± 4,4	0,23
Superficie corporal	1,8± 0,17	1,83± 0,19	0,26
ECG	Recurrencia	No recurrencia	p
RVM en FA	100 [49]	124 [41]	0,018
FC en RS	68 ± 13	69 ± 22	0,83
FC en RS dos semanas	70 [20]	60 [14]	0,007
Sokolov	19,2 [9,7]	20 [7]	0,28
PR (mseg)	170[40]	178 [40]	0,30
Analítica	Recurrencia	No recurrencia	p
Creatinina (mg/dL)	1,05± 0,25	0,97± 0,2	0,041
Urea	48,65± 13,1	43,7± 11,4	0,019
MDRR (mL/min/1,73)	66,08± 18,45	73,85± 22,2	0,023
PCR _{us}	0,23[0,55]	0,15[0,21]	0,018
IL ₆	5,11 [3,9]	3,79[3]	0,002
TNF _{alfa}	10,9 [11,3]	10,4 [5,3]	0,20
NT-proBNP	675 [1237]	259 [357]	0,000
Ecocardiografía	Recurrencia	No recurrencia	p
Septo interventricular (mm)	11,9± 2,1	11,1± 1,9	0,032
Diámetro diastólico VI (mm)	48,5± 4,5	47,6± 6,3	0,35
Pared posterior (mm)	11,1± 1,5	10,3± 1,4	0,004
Diámetro sistólico VI	31,1± 6,5	31,7± 6,5	0,33
Masa ventricular izquierda	221,7± 60,9	192,2± 67,4	0,11
FEVI (Teichholz) (%)	62,3 ± 10,0	61,9± 10,2	0,84
FEVI (Simpson) (%)	63,3± 6,9	64,3± 6,5	0,40
Diámetro AP AI (mm)	41,4± 5,5	38,7± 6,23	0,006
Área auricular izquierda (cm ²)	22,3± 4,5	19,6± 4,9	0,001
Velocidad máxima valvular aórtica (m/s)	1,4± 0,3	1,2± 0,2	0,001
Raíz aórtica (mm)	32,2± 5,8	28,9± 5,4	0,001

Las variables cuantitativas normales se expresan como media ± desviación estándar, las no paramétricas como mediana [rango intercuartílico].

MDRD: "Modified diet renal disease"; PCR_{us}: Proteína C reactiva ultrasensible; IL₆: interleuquina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-proBNP: fracción terminal del péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AP: anteroposterior; AI : aurícula izquierda.

6.3.1. Morfología de la onda P (DTNV1) y recurrencia arrítmica.

En el análisis de la relación de la presencia de DTNV1 y la recurrencia de FA, se comprobó que los enfermos con DTNV1 presentaron un mayor porcentaje de recurrencia de FA anual en relación con aquellos sin DTNV1 (73% vs. 46%, $p=0,001$).

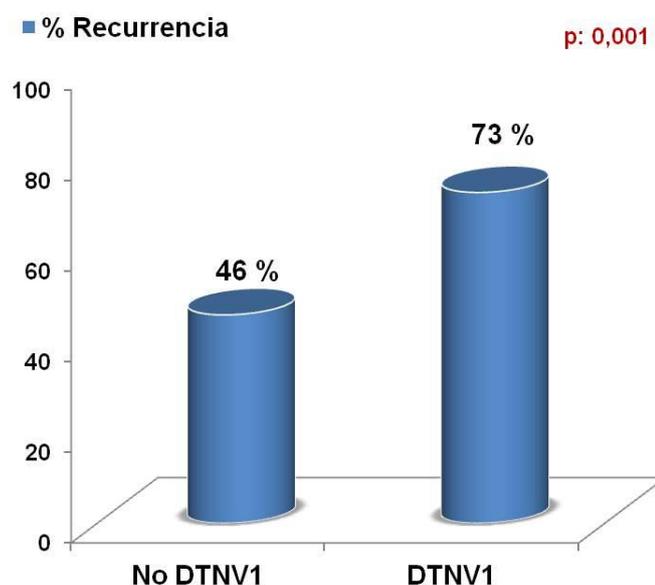


Figura 45. Deflexión terminal negativa en V1 y el porcentaje de recurrencia arrítmica anual

Donde DTNV1: deflexión terminal negativa en V1 $> 0,1\text{mV}$ y $> 40\text{mseg}$

Se analizó la relación de la presencia de DTNV1 con las variables que alcanzaron la significación estadística en el análisis univariante anterior y con aquellas otras variables, que por la información existente en la literatura técnica, se asocian con la presencia de una válvula aórtica esclerosada. Tabla 20.

Se observó una mayor frecuencia de DTNV1 en los pacientes con formas de FA persistentes comparados con aquellos con FA paroxísticas

(52% vs. 34%, $p= 0,044$) y una tendencia a la significación en los enfermos con aurículas izquierdas dilatadas (50% vs. 34%, $p= 0,08$).

Tabla 20. Relación de la DTNV1 con otras variables de impacto en la recurrencia de FA

Variables	% de DTNV1**	P
Género masculino	40,3% vs. 49,3%	0,31
FA paroxística	34,4% vs. 51,8%	0,044
Edad ≥ 75 años	42,5% vs. 45,3%	0,85
HTA	56,9% vs. 50,0%	0,31
DM	38,8% vs. 45,6%	0,63
ARA II	40,0% vs. 46,5%	0,47
IECA	36,4% vs. 46,9%	0,32
Betabloqueante	41,0% vs. 48,5%	0,40
Amiodarona	39,3% vs. 45,8%	0,67
Flecainida	46,4% vs. 44,1%	0,84
FAA	42,9% vs. 45,6%	0,86
Diurético	52,6% vs. 41,7%	0,26
Digoxina	69,2% vs. 42,1%	0,08
CVI por Sokolov	40,0% vs. 44,7%	1,00
Filtrado glomerular $< 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	45,5% vs. 37,5%	0,51
Aurícula izquierda $\geq 20\text{cm}^2$	50,0% vs. 34,0%	0,08
Raíz aórtica $\geq 31\text{mm}$	46,5% vs. 42,7%	0,74

** Frecuencia de esclerosis aórtica: variable presente vs. variable ausente.

Donde, FA: Fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ARA II: antagonista del receptor II de la angiotensina; IECA: inhibidor del enzima conversor de la angiotensina; FAA: fármaco antiarrítmico; CVI: crecimiento ventricular izquierdo; MDRD: Modificación de la dieta de la enfermedad renal.

De este último análisis realizado también se obtuvieron los siguientes resultados: los pacientes con DTNV1 comparados con aquellos con onda P en V1 carente de DTN positiva presentaron significativamente respuestas ventriculares más lentas en FA y mayores tras la recuperación del ritmo sinusal, no encontrándose otras diferencias en las variables analizadas. Tabla 21.

Tabla 21. Análisis univariante. Relación de la DTNV1 con otras variables de impacto en la recurrencia de FA

Variables	DTNV1 vs. No DTNV1	P
Edad (años) *	67± 12 vs. 66± 13	0,85
Talla (cm) *	163± 8 vs. 163± 8	0,74
ECG	DTNV1 vs. No DTNV1	P
RVM en FA	100[58] vs. 120[55]	0,042
FC en RS	71± 16 vs. 66± 13	0,047
FC en RS dos semanas	65[17] vs. 60[16]	0,037
Sokolov	20[8] vs. 20[8]	0,99
PR (mseg)	180[40] vs. 172[40]	0,93
Análítica	DTNV1 vs. No DTNV1	P
Creatinina (mg/dL) *	1,0± 0,2 vs. 1,0± 0,2	0,63
Urea *	45,5± 11,2 vs. 47,4± 13,6	0,38
MDRR (mL/min/1,73) *	69,0± 19,9 vs. 69,6± 20,8	0,85
PCR _{us}	0,24 [0,43] vs. 0,16 [0,30]	0,15
IL ₆ *	4,00 [6] vs. 4,4[4]	0,25
TNF _{alfa}	10,7 [22] vs. 10,6 [7]	0,69
NT-pro BNP *	200 [728] vs. 353 [570]	0,82
Ecocardiografía	DTNV1 vs. No DTNV1	P
Septo interventricular (mm) *	11,8± 2,1 vs. 11,4± 2,0	0,29
Diámetro diastólico VI	47,6± 5,4 vs. 48,5± 5,3	0,41
Pared posterior (mm)	10,8± 1,4 vs. 10,6± 1,5	0,49
Diámetro sistólico VI (mm)	30,5± 6,3 vs. 32,2± 6,5	0,15
Masa ventricular izquierda (mg)	209,8± 55,1 vs. 205,6± 55,9	0,67
FEVI (Teichholz) (%)	62,5± 11,0 vs. 61,8± 9,3	0,66
FEVI (Simpson) (%)	63,7± 7,5 vs. 63,7± 6,0	0,96
Diámetro anteroposterior AI (mm)	40,1± 5,7 vs. 40,3± 6,2	0,87
Área auricular izquierda (cm ²)	21,8± 4,5 vs. 20,7± 5,0	0,15
Velocidad máxima V. aórtica (m/s)	1,46± 0,34 vs. 1,27± 0,27	0,000
Raíz aórtica (mm) *	31,2± 6,0 vs. 30,5± 5,7	0,58

Las variables cuantitativas normales se expresan como media ± desviación estándar, las no paramétricas como mediana [rango intercuartílico].

Donde, RVM: respuesta ventricular media; FA: Fibrilación auricular; RS: ritmo sinusal; MDRD: Filtrado glomerular según la modificación de la dieta de la insuficiencia renal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo. MDRD: "modified diet renal disease"; PCR_{us}: Proteína C reactiva ultrasensible; IL6: interleuquina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-proBNP: fracción terminal del péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AP: anteroposterior; AI : aurícula izquierda y V. aórtica: válvula aórtica.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La incidencia cruda de recidiva fue significativamente mayor en los enfermos con DTNV1: 72% vs. 46% (Log Rank: 11,5; p= 0,001). Figura 55.

De esta forma, el tiempo medio de recidiva fue significativamente menor en el grupo de pacientes con DTNV1: 150 días (IC del 95% [114; 188]). Por el contrario el conjunto de enfermos sin DTNV1 presentó un tiempo medio de recidiva de 231 días (IC del 95% [197; 266]). Figura 46.

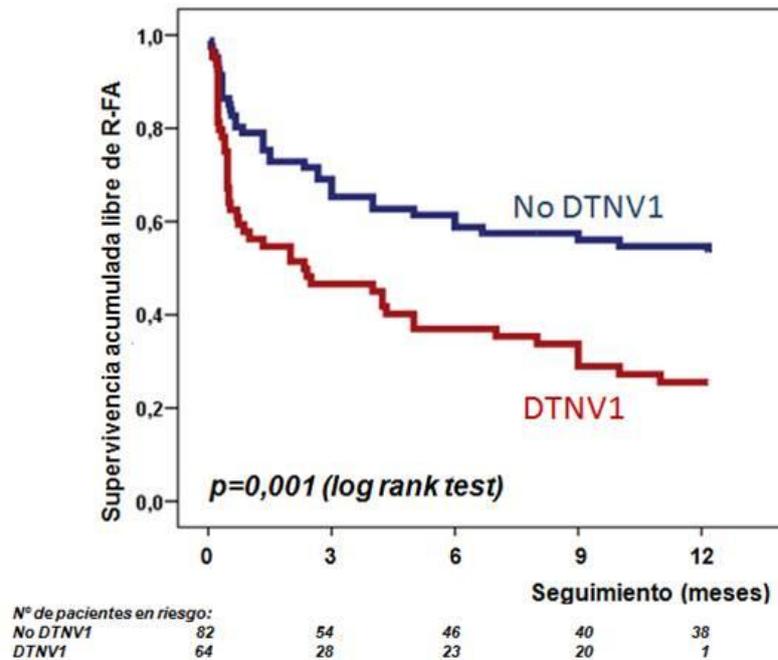


Figura 46. Curvas de Kaplan Meier. DTNV1 y recurrencia de FA.

6.3.2. Válvula aórtica y recurrencia arrítmica:

Esclerosis aórtica y recurrencia de FA.

En el análisis de la relación de la esclerosis valvular aórtica y la recurrencia de FA, se pudo comprobar que aquellos enfermos con esclerosis aórtica presentaron un mayor porcentaje de recaída arrítmica anual en relación con los que mostraban válvulas aórticas no esclerosadas (74% vs. 43%, $p= 0,000$).

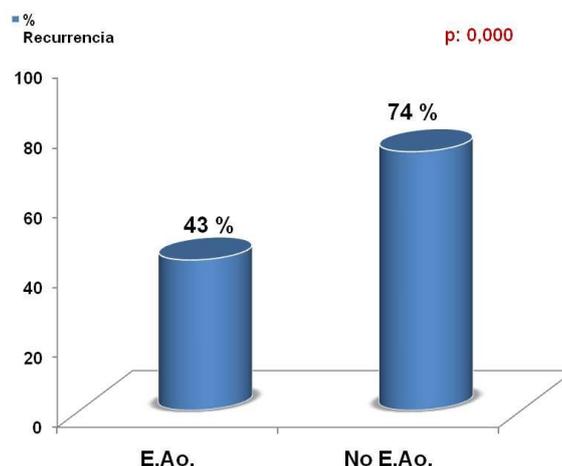


Figura 47. Recurrencia arrítmica en función de la existencia de esclerosis aórtica.

E.Ao: esclerosis aórtica.

6.3.2.1. Esclerosis valvular aórtica y su relación con otras variables.

Impacto univariante de la esclerosis aórtica.

Se analizó la relación de la esclerosis valvular aórtica con las variables que alcanzaron la significación estadística en el análisis univariante anterior y con aquellas otras variables, que por la información recogida en la literatura, se asocian con la presencia de una válvula aórtica esclerosada. Tabla 22.

Se observó que los pacientes mayores de 75 años, los hipertensos, aquellos con un filtrado glomerular $< 90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, con una raíz aórtica mayor o igual a 31mm o sin tratamiento antiarrítmico con flecainida tenían con mayor frecuencia una válvula aórtica esclerosada, siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas.

Tabla 22. Relación de la esclerosis aórtica con otras variables de impacto en la recurrencia de FA.

Variables	% de Esclerosis aórtica**	P
Género masculino	45,5% vs. 50,0%	0,59
FA paroxística	46,7% vs. 48,2%	0,85
Edad ≥ 75 años	69,2% vs. 39,6%	0,002
HTA	56,2% vs. 33,9%	0,009
DM	52,4% vs. 46,8%	0,63
ARA II	52,3% vs. 45,5%	0,45
IECA	54,5% vs. 45,5%	0,36
Betabloqueante	52,6% vs. 41,8%	0,20
Amiodarona	60,7% vs. 44,4%	0,12
Flecainida	28,6% vs. 52,1%	0,025
FAA	44,6% vs. 49,4%	0,12
Diurético	55,3% vs. 44,9%	0,27
Digoxina	69,2% vs. 45,5%	0,10
CVI por Sokolov	80,0% vs. 46,4%	0,19
Filtrado glomerular (MDRD) $<90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	52,5% vs. 25,0%	0,014
DTNV1	48,4% vs. 46,9%	0,87
Aurícula izquierda $\geq 20\text{cm}^2$	50,0% vs. 42,9%	0,41
Raíz aórtica $\geq 31\text{mm}$	59,2% vs. 36,5%	0,005

** Frecuencia de esclerosis aórtica: variable presente vs variable ausente.

FA: Fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ARA II: antagonista del receptor II de la angiotensina; IECA: inhibidor del enzima conversora de la angiotensina; FAA: fármaco antiarrítmico; CVI: crecimiento ventricular izquierdo; MDRD: modificación de la dieta de la insuficiencia renal.

De este último análisis realizado también se obtuvieron los siguientes resultados: los pacientes con esclerosis aórtica comparados con aquellos con válvulas aórticas morfológicamente normales presentaban significativamente una mayor edad, una función renal más deteriorada, valores mayores de IL6 y NT-proBNP, un mayor grosor del septo

interventricular, un área auricular izquierda de mayores dimensiones, una velocidad máxima transvalvular aórtica más elevada y una raíz aórtica mayor. Tabla 23.

Tabla 23. Análisis univariante. Relación de la esclerosis aórtica con otras variables de impacto en la recurrencia de FA

VARIABLES	Esclerosis Aórtica vs. No Esclerosis aórtica	P
Edad (años)	71± 10 vs. 62± 13	0,000
Talla (cm)	162± 7 vs. 164± 8	0,019
ECG	Esclerosis Aortica	P
RVM en FA	100[60] vs. 114[45]	0,43
FC en RS	67± 20 vs. 69± 14	0,65
FC en RS dos semanas	68[20] vs. 62[17]	0,18
Sokolov	20[8] vs. 19[8]	0,58
PR (mseg)	166[38] vs. 180[40]	0,17
Analítica	Esclerosis Aortica	P
Creatinina (mg/dL)	1,1± 0,3 vs. 0,96± 0,2	0,016
Urea	49,1± 13,9 vs. 44,1± 10,8	0,016
Filtrado glomerular (MDRD) < 90mL/min/1,73m ² *	64,5± 18,9 vs. 74,0± 20,6	0,005
PCR _{us}	0,23[0,43] vs. 0,18[0,37]	0,23
IL ₆	4,95 [5] vs. 4,06[4]	0,029
TNF _{alfa}	10,95[9] vs. 10,05[7]	0,3
NT-pro BNP	428[946] vs. 272[626]	0,008
Ecocardiografía	Esclerosis Aortica	P
Septo interventricular (mm)	12,4± 2,2 vs. 10,9± 1,7	0,00
Diámetro diastólico VI	47,8± 5,6 vs. 48,2± 5,2	0,72
Pared posterior (mm)	10,9± 1,64 vs. 10,5± 1,36	0,14
Diámetro sistólico VI (mm)	31,2± 7,6 vs. 31,4± 5,5	0,82
Masa ventricular izquierda (mg)	214,7± 75,2 vs. 194,8± 53,3	0,10
FEVI (Teichholz) (%)	63,7± 9,1 vs. 60,7± 10,7	0,078
FEVI (Simpson) (%)	64,9± 7,5 vs. 62,8± 6,0	0,071
Diámetro anteroposterior AI (mm)	40,9± 5,7 vs. 39,9± 6,3	0,34
Área auricular izquierda (cm ²)	22,09± 4,97 vs. 20,52± 4,7	0,052
Velocidad máxima V. aórtica (m/s)	1,41± 0,38 vs. 1,31± 0,23	0,058
Raíz aórtica (mm)	32,8± 6,1 vs. 29,1± 5,13	0,001

Las variables cuantitativas normales se expresan como media ± desviación estándar y las no paramétricas como mediana [rango intercuartílico].

Donde, RVM: respuesta ventricular media; FA: Fibrilación auricular; RS: ritmo sinusal; MDRD: Filtrado glomerular según la modificación de la dieta de la insuficiencia renal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo. MDRD: "modified diet renal disease"; PCR_{us}: Proteína C reactiva ultrasensible; IL6: interleuquina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-proBNP: fracción terminal del péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AP: anteroposterior; AI : aurícula izquierda. V. aórtica: válvula aórtica.

6.3.2.2. Análisis de supervivencia. Relación entre la esclerosis aórtica y la recurrencia de FA.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La incidencia cruda de recidiva fue significativamente mayor en los enfermos con esclerosis aórtica: 73,9% vs. 42,7% (Log Rank: 15,0; $p= 0,000$). Figura 48.

De esta forma, el tiempo medio de recidiva fue significativamente menor en el grupo de pacientes con esclerosis aórtica, con un tiempo medio de recidiva de 141 días (IC del 95% [105; 176]). Por el contrario el conjunto de enfermos con una válvula aórtica no esclerosada presentó un tiempo medio de recidiva de 246 días (IC del 95% [212; 278]).

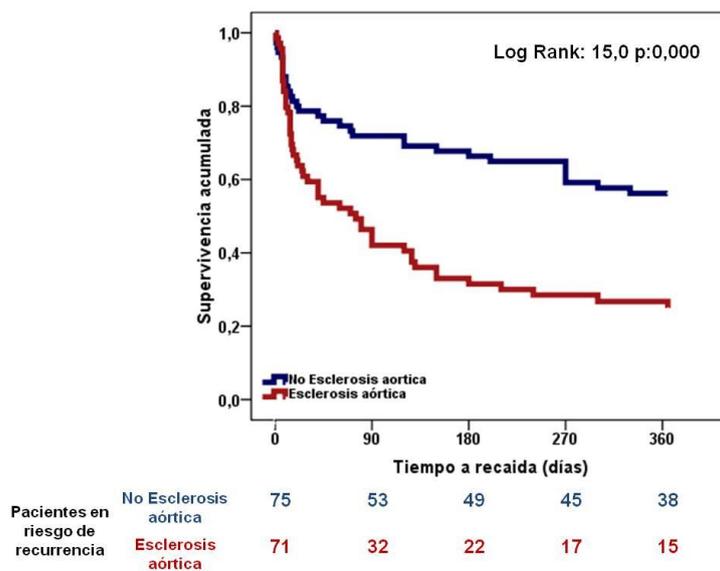


Figura 48. Esclerosis aórtica y recurrencia de FA. Curva de Supervivencia (Kaplan-Meier).

6.3.2.3. Análisis de supervivencia. Esclerosis aórtica y dilatación auricular izquierda.

Con objeto de conocer el impacto de la esclerosis aórtica en la recurrencia arrítmica en función de la existencia de una aurícula izquierda

dilatada, se realizó el análisis de supervivencia dividiendo a los enfermos en dos subgrupos; integrado el primero de ellos por aquellos pacientes con una aurícula izquierda menor de 20cm², y el segundo por aquellos con una aurícula izquierda mayor o igual a 20cm². En ambos subgrupos la esclerosis aórtica se asoció a una mayor frecuencia de recaída.

6.3.2.3.1. Aurícula izquierda no dilatada (área auricular izquierda menor de 20 cm²):

En los enfermos con una aurícula izquierda no dilatada (área menor a 20cm²) la incidencia cruda de recidiva fue significativamente mayor si la válvula aórtica estaba esclerosada: 62% vs. 34% (Log Rank: 3,4; p= 0,06). El tiempo medio de recidiva fue significativamente menor en los pacientes con esclerosis aórtica: 206 días (IC del 95% [139; 273]) vs 260 días (IC del 95% [205; 316]).

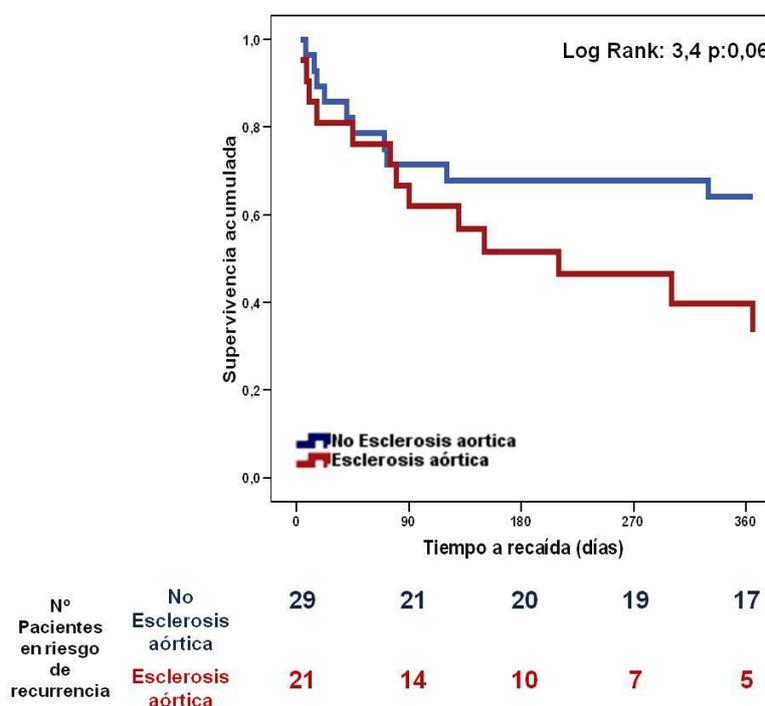


Figura 49. Esclerosis aórtica y recurrencia de FA. Aurícula izquierda no dilatada. Curva de Supervivencia (Kaplan-Meier)

6.3.2.3.2. Aurícula izquierda dilatada (área auricular izquierda mayor o igual a 20cm²):

Del mismo modo, se realizó el análisis de supervivencia en los pacientes con la aurícula izquierda dilatada, obteniendo que la incidencia cruda de recidiva fue significativamente mayor en los enfermos con esclerosis aórtica: 79% vs. 47% (Log Rank: 11; p: 0,01). Figura 50

El tiempo medio de recidiva fue significativamente menor en los pacientes con una válvula aórtica esclerosada: 173 días (IC del 95% [73; 206]) vs 238 días (IC del 95% [194; 282]).

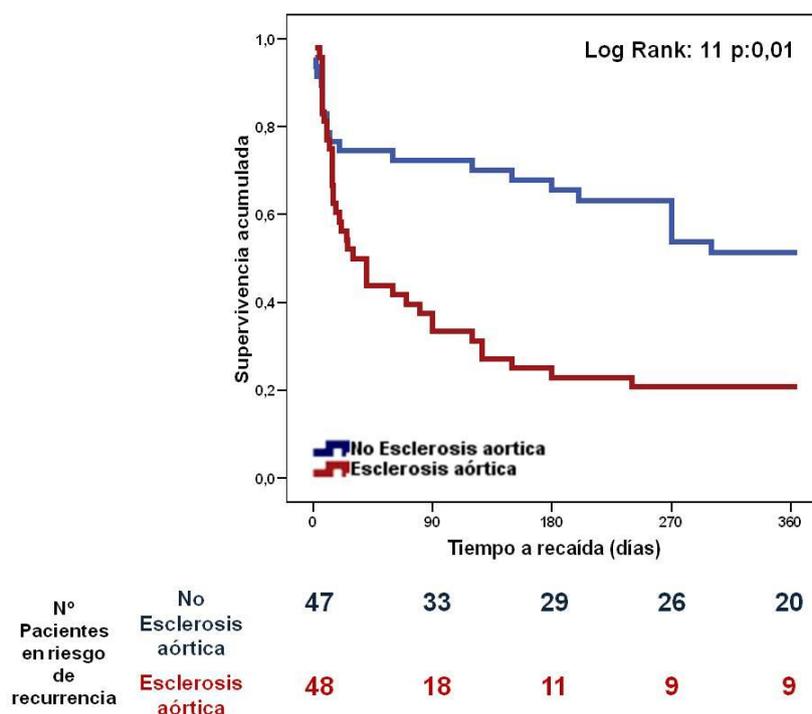


Figura 50. Esclerosis aórtica y recurrencia de FA. Aurícula izquierda dilatada. Curva de Supervivencia (Kaplan Meier)

6.3.3. Raíz aórtica y recurrencia arrítmica.

Se pudo apreciar en el estudio que los pacientes que presentaron una recurrencia arrítmica en el seguimiento tenían una dimensión de la raíz aórtica significativamente mayor ($32,2 \pm 5,8$ vs. $28,9 \pm 5,43$; $p = <0,000$, test t Student). Figura 51

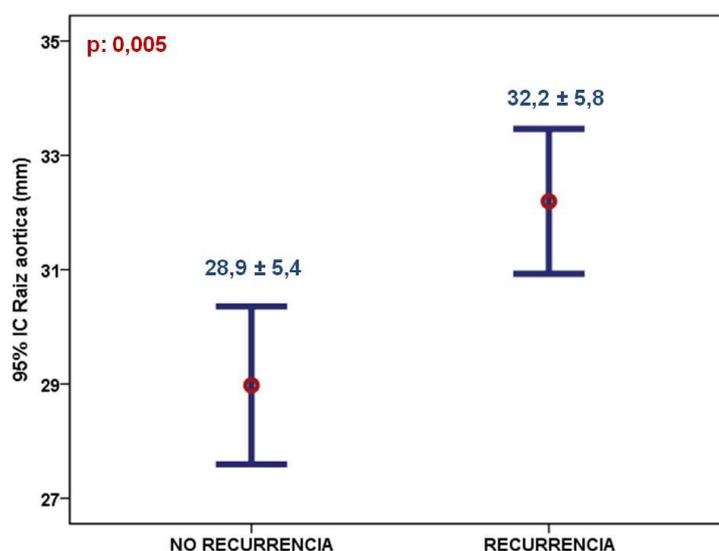


Figura 51. Dimensión de la raíz aórtica en función de la recurrencia de FA

6.3.3.1. Raíz aórtica y su relación con otras variables. Impacto univariante de la raíz aórtica.

Se analizó la relación del tamaño de la raíz aórtica con las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante previo y con aquellas otras variables, que por la información existente en la literatura científica, se vinculan con las dimensiones de la raíz aórtica. Tabla 24.

El tamaño de la raíz aórtica de los pacientes con FA persistente, de aquellos tratados con diuréticos y de los que presentaban una válvula aórtica esclerosada fue significativamente mayor. Además en los pacientes varones y en los que su edad era superior a 75 años tenían una raíz aórtica de mayor dimensión con tendencia a la significación estadística.

Tabla 24 Análisis univariante raíz aórtica (Variables cualitativas)

Variables	Raíz aórtica (mm)**	P
Género masculino	31,7± 5,8 vs. 29,9± 5,7	0,067
FA paroxística	29,4± 6,3 vs. 31,9± 5,3	0,013
Edad ≥ 75años	31± 6,0 vs. 29,2± 5,2	0,041
HTA	30,6± 5,4 vs. 31,2±6,5	0,53
DM	30,7± 7,3 vs. 30,9± 5,6	0,92
ARA II	30,8±6 vs. 30,8± 6,23	0,97
IECA	31,3± 7,3 vs. 30,7± 5,4	0,62
Betabloqueante	31,5± 5,03 vs. 30,1± 6,6	0,13
Amiodarona	31,6± 5,3 vs. 30,7± 5,9	0,47
Flecainida	29,7± 5,11 vs. 31,1± 6,0	0,24
FAA	30,6± 5,3 vs. 30,9± 6,2	0,71
Diurético	32,2± 6,5 vs. 30,4± 5,5	0,09
CVI por Sokolov	32,0± 6,6 vs. 30,8± 5,8	0,66
DTNV1	31,2± 6,03 vs. 30,5± 5,7	0,52
Filtrado glomerular (MDRR) ≤ 90 mL/min/1.73m²	30,9± 6,2 vs. 30,5± 3,6	0,78
AI ≥ 20cm2	30,9± 5,0 vs. 30,7± 7,2	0,86
Esclerosis aórtica	32,8± 6,1 vs. 29,1± 6,1	0,000
HTVI	31,5± 6,1 vs. 29,9± 5,9	0,16

** Dimensiones de la raíz aórtica: variable presente vs. Variable ausente

FA: Fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ARA II: antagonista del receptor II de la angiotensina; IECA: inhibidor del enzima conversor de la angiotensina; FAA: fármaco antiarrítmico; CVI: crecimiento ventricular izquierdo; MDRD: modificación de la dieta de la insuficiencia renal; HTVI: hipertrofia ventricular izquierda.

6.3.3.2. Correlación

Como parte del presente estudio se realizó el análisis de correlación entre la dimensión de la raíz aórtica y el resto de variables cuantitativas evaluadas en este trabajo; no encontrando ninguna asociación. Tabla 25.

Tabla 25. Análisis de correlación de la raíz aórtica con el resto de variables.

Variables	Estadístico*	p
Edad (años)	0,144	0,08
Talla (cm)	0,122	0,14
Peso (kg)	0,11	0,19
Índice de masa corporal (kg/cm ²)	0,044	0,59
Superficie corporal	0,121	0,14
ECG		
Sokolov	0,092	0,27
PR (mseg)	0,037	0,67
Analítica		
Creatinina (mg/dL)	0,087	0,30
Urea	-0,052	0,53
MDRR (mL/min/1,73)	0,008	0,92
PCR ultrasensible	0,119	0,15
IL6	0,043	0,61
TNFalfa	0,085	0,31
NT-pro BNP	0,113	0,17
Ecocardiografía		
Septo interventricular (mm)	0,112	0,20
Diámetro diastólico VI (mm)	0,148	0,09
Pared posterior (mm)	0,00	0,99
Diámetro sistólico VI (mm)	0,016	0,81
Masa ventricular izquierda (mg)	0,177	0,06
FEVI (Teichholz) (%)	0,122	0,14
FEVI (Simpson) (%)	0,045	0,59
Diámetro AP AI (mm)	0,09	0,28
Área auricular izquierda (cm ²)	-0,002	0,97
Velocidad máxima transvalvular aórtica (m/s)	0,011	0,89

* *p* Pearson en el caso de variables paramétricas y Rho de Spearman si variables no normales.

MDRD: "modified diet renal disease"; T4: hormona tiroidea; PCR_{us}: Proteína C reactiva ultrasensible; IL₆: interleuquina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; NT-proBNP: fracción terminal del péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AP: anteroposterior; AI : aurícula izquierda.

6.3.3.3. Relación entre el valor de la raíz aórtica y la recurrencia de FA. Curva ROC.

Con el objeto de conocer el punto de corte óptimo que permitiera una discriminación adecuada de los pacientes que presentaban recurrencia

arrítmica en el seguimiento, se realizó una curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). El área bajo la curva ROC fue 0,68 (IC del 95% [0,60; 0,77]).

El valor de 31mm se definió como punto de corte óptimo. De este modo, una raíz aórtica igual o mayor de 31 mm identificaba a los individuos con recurrencia arrítmica con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 65%. Figura 52.

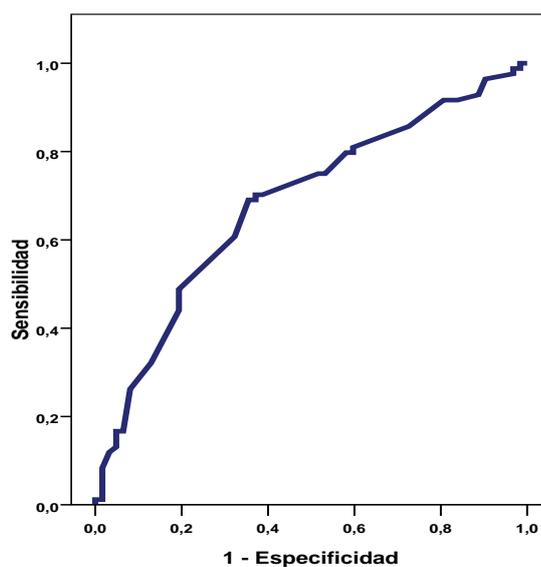


Figura 52.- Curva ROC: Raíz aórtica y recurrencia de FA

6.3.3.4. Análisis de supervivencia: Curvas de Kaplan-Meier

Una vez seleccionado el valor de corte óptimo con el análisis de la curva ROC, se procedió a un estudio de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Se establecieron dos grupos de enfermos en función de dicho punto discriminatorio. Un primer grupo formado por aquellos enfermos con una raíz aórtica menor de 31mm (N: 75) y un segundo grupo configurado por los pacientes con valores mayores o iguales a 31mm (N: 71).

Se compararon dichos grupos con un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La incidencia de recidiva cruda fue significativamente mayor en los enfermos con una raíz aórtica mayor o igual a 31 mm: 71,9% vs. 44% (Log Rank: 13,9; $p= 0,000$). Figura 53. El tiempo medio de recidiva fue

significativamente menor en el grupo de enfermos con una raíz aórtica mayor, con un tiempo medio de 145 días (IC del 95% [110; 180]). Por el contrario, los pacientes con una raíz aórtica menor de 31 mm presentaron un tiempo medio de recidiva de 242 días (IC del 95% [207; 278]).

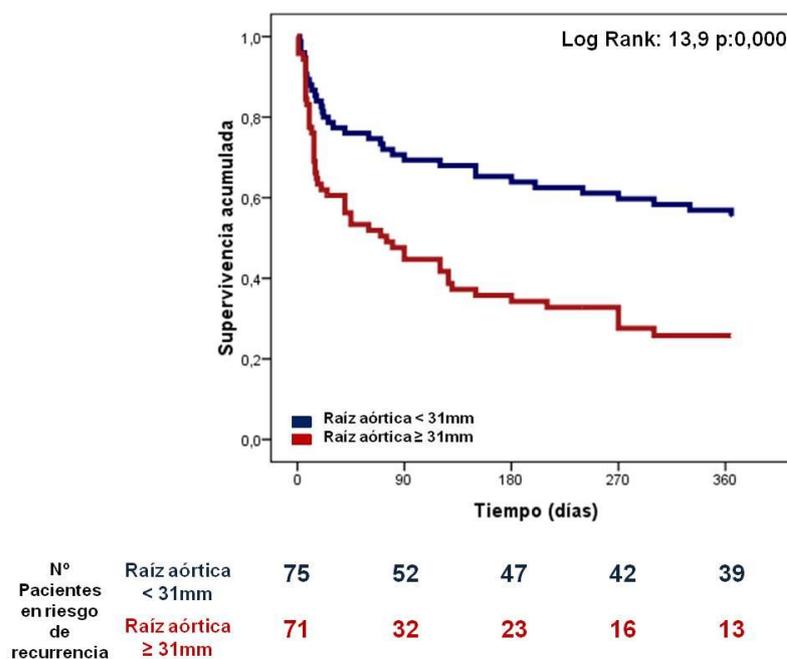


Figura 53. Curva de Supervivencia: Raíz aórtica y recurrencia de FA. Análisis de Kaplan-Meier

6.3.3.5. Análisis de supervivencia. Raíz aórtica y dilatación auricular izquierda.

Con objeto de conocer el impacto del tamaño de la raíz aórtica en la recurrencia arrítmica en función de la existencia de una aurícula izquierda dilatada, se realizó un análisis de supervivencia en el que se dividieron a los enfermos en dos subgrupos; el primero de ellos configurado por aquellos pacientes con una aurícula izquierda menor de 20cm², y el segundo subgrupo por aquellos con una aurícula izquierda mayor o igual a 20cm². En ambos subgrupos una raíz aórtica mayor o igual a 31mm se asoció a una mayor frecuencia de recaída de forma significativa.

6.3.3.5.1. Aurícula izquierda no dilatada:

En los pacientes con una aurícula izquierda menor a 20cm², la incidencia de recidiva cruda fue significativamente superior en los enfermos con una raíz aórtica mayor de 31 mm: 61% vs. 33% (Log Rank: 5,2; p= 0,023). El tiempo medio de recidiva fue significativamente menor en los pacientes con una raíz aórtica mayor de 31mm: 187 días (IC del 95% [124; 249]) vs. 284 días (IC del 95% [230; 339]). Figura 54.

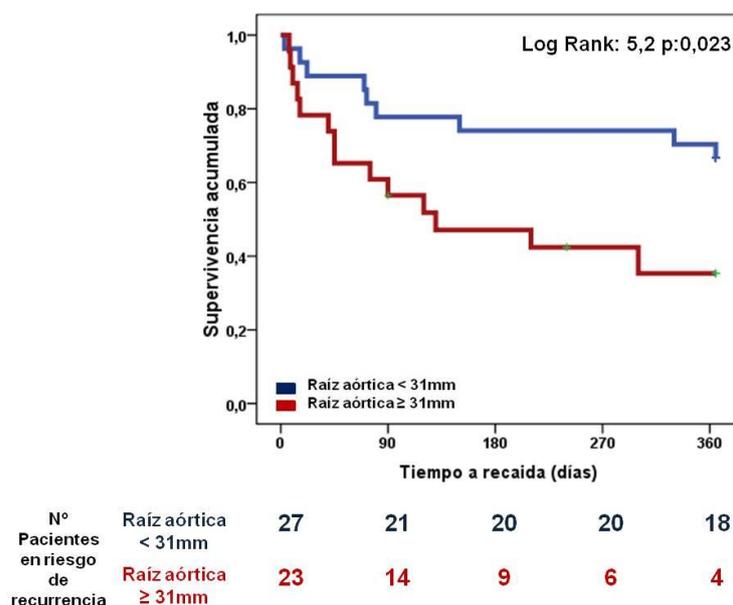


Figura 54. Curvas de supervivencia. Raíz aórtica, recurrencia de FA y Aurícula izquierda no dilatada (Kaplan-Meier)

6.3.3.5.2. Aurícula izquierda dilatada (área auricular izquierda mayor o igual a 20cm²):

En los pacientes con la aurícula izquierda dilatada la incidencia de recidiva cruda fue significativamente mayor en los enfermos con una raíz

aórtica igual o mayor a 31 mm: 77% vs. 50% (Log Rank: 8,4; p= 0,04). El tiempo medio de recidiva fue significativamente menor en los pacientes con una mayor raíz aórtica: 125 días (IC del 95% [84; 166]) vs. 219 días (IC del 95% [174; 264]). Figura 55.

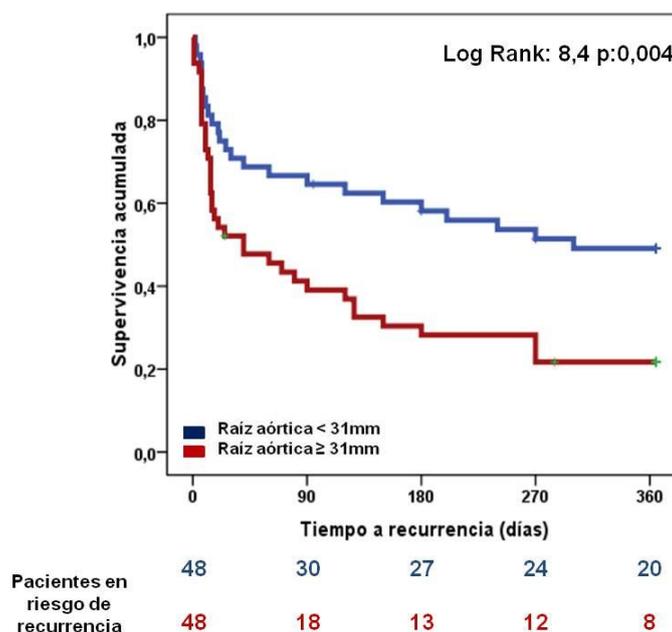


Figura 55. Curvas de supervivencia. Raíz aórtica y recurrencia de FA en pacientes con aurícula izquierda dilatada (Análisis de Kaplan-Meier)

6.4. Análisis multivariante

Con la finalidad de conocer las variables que se comportaban como predictoras independientes de recurrencia de FA en el seguimiento, se realizó un análisis multivariante (regresión de Cox). En él se incluyeron las variables que habían alcanzado la significación estadística en el análisis univariante y aquellas otras con asociación conocida por la literatura científica con la recaída arrítmica tras la recuperación del ritmo sinusal.

Tanto la esclerosis aórtica como una raíz aórtica mayor o igual a 31mm se manifestaron como predictores independientes de recaída de FA en el seguimiento anual. Además, el área auricular izquierda, la presencia de

un filtrado glomerular $< 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, el tercer tercil del NT-proBNP y la deflexión terminal negativa en V1 positiva (duración mayor de 40mseg y amplitud de 0,1mV) obtuvieron significación estadística como factores predictores de recurrencia de FA. El uso de fármacos antiarrítmicos se comportó como factor protector de recaída arrítmica. Tabla 26

Tabla 26. Análisis multivariante (Regresión de Cox)

Variables	HR	IC 95%	p	
Género masculino	0,82	0,39	1,74	0,61
Edad ≥ 75 años	0,63	0,34	1,16	0,14
Talla (cm)	0,99	0,95	1,04	0,80
HTA	0,71	0,42	1,21	0,21
DM	0,84	0,37	1,89	0,67
Tipo FA	1,14	0,65	1,90	0,69
Fármacos antiarrítmicos	0,52	0,29	0,91	0,02
Área auricular izquierda	1,06	1,006	1,13	0,03
FEVI (Simpson)	0,99	0,95	1,03	0,64
Esclerosis aórtica	2,04	1,16	3,59	0,013
Raíz aórtica $\geq 31\text{mm}$	1,76	1,07	2,91	0,025
Filtrado glomerular (MDRD)	0,98	0,97	1,001	0,06
Terciles IL ₆	1,13	0,82	1,55	0,45
Terciles TNF _{alfa}	1,11	0,80	1,55	0,52
Terciles PCR _{us}	1,05	0,79	1,39	0,74
NT-proBNP: 3ºtercil vs. 1º+2º	3,50	1,89	6,45	0,000
DTNV1	2,1	1,3	3,5	0,003

Donde, HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; FA: Fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MDRD: "Modified Diet Renal Disease", IL₆: interleukina 6; TNF_{alfa}: factor de necrosis tumoral alfa; PCR_{us}: proteína C reactiva ultrasensible; NT-proBNP: fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral y DTNV1: Deflexión terminal positiva en V1 ($>0,1\text{ mV}$ y $>40\text{mseg}$)

6.5. Efecto aditivo de las variables esclerosis aórtica y raíz aórtica.

Con la finalidad de analizar el valor predictivo aditivo de recurrencia arrítmica de las dos variables ecocardiográficas analizadas en el presente estudio, válvula aórtica esclerosada y raíz aórtica igual o mayor de 31mm, se realizó un nuevo análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se otorgó a la presencia de cada una de las variables mencionadas una puntuación de un punto y a su ausencia cero puntos. De este modo se obtuvieron tres grupos:

el primero de ellos, compuesto por los pacientes con una puntuación nula (válvula aórtica normal y una raíz aórtica menor a 31mm, N:36), un segundo grupo formado por los individuos con un punto (esclerosis aórtica o una raíz aórtica igual o mayor de 31mm, N:67) y un tercer grupo formado por los enfermos con ambas variables (una válvula aórtica esclerosada y una raíz aórtica igual o mayor a 31mm, N:43).

La incidencia de recidiva cruda fue significativamente mayor en los enfermos con esclerosis aórtica y una raíz aórtica mayor o igual a 31mm respecto a aquellos con sólo una de estas dos variables o ninguna de ellas: 81,4% vs. 58,2% vs. 27,8% respectivamente (Log Rank: 22,1; p=0,000). Figura 56.

De esta forma, el tiempo medio de recidiva fue significativamente menor en el grupo con puntuación mayor. El grupo con cero puntos presentó un tiempo medio de recidiva de 290 días (IC del 95% [248; 333]), el de un punto de 192 días (IC del 95% [154; 231]) y en el tercer grupo de 122 días (IC del 95% [81; 165]).

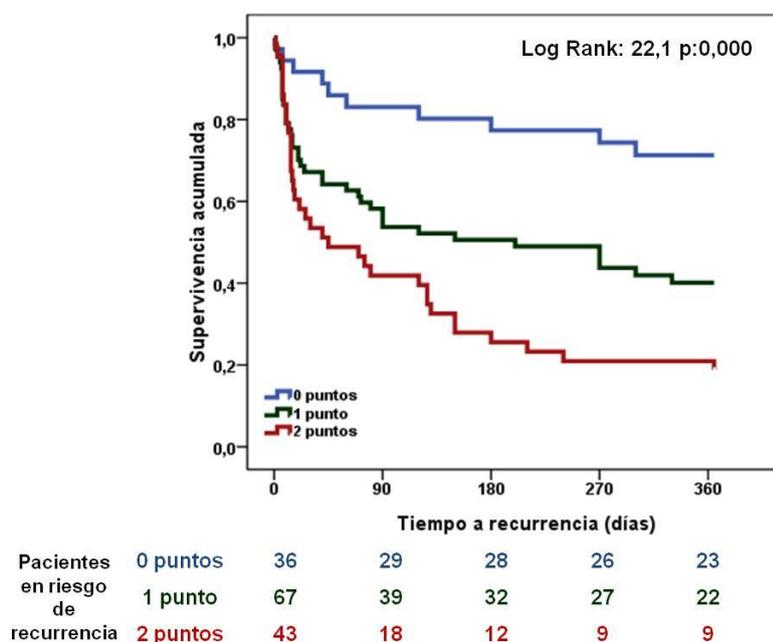


Figura 56.- Curvas Supervivencia. Efecto aditivo esclerosis aórtica y raíz aórtica.

7.DISCUSIÓN

Factores predictores de la recurrencia arrítmica.

En los pacientes con FA en los que se decide una estrategia de control del ritmo, la recurrencia arrítmica en el seguimiento es un hecho frecuente^{138, 149-151}. Existen diferentes alternativas terapéuticas que aumentan la probabilidad de mantener el ritmo sinusal en el tiempo, como es la utilización de fármacos antiarrítmicos o la ablación de venas pulmonares. Sin embargo, estas opciones no son siempre inocuas¹⁹⁷, y pueden causar importantes efectos perjudiciales en los pacientes. Por ello, es conveniente estimar la probabilidad de recidiva periprocedimiento y tener en cuenta la tolerancia a la arritmia y el riesgo beneficio de las distintas alternativas para individualizar la opción terapéutica más adecuada en cada enfermo.

Se conocen varios factores asociados a alto riesgo de recurrencia. Entre ellos destaca la edad avanzada, la disfunción ventricular sistólica izquierda, la dilatación auricular izquierda, una mala clase funcional y las múltiples recurrencias previas¹³; todos ellos, con elevada probabilidad, marcadores de un remodelado atrial izquierdo avanzado.

Dada la importancia de ponderar el riesgo de recurrencia de estos enfermos, son numerosos los trabajos de investigación que en los últimos años se han focalizados en la identificación de “nuevos” marcadores de recaída arrítmica (clínicos, ecocardiográficos o bioquímicos) determinados en el entorno de la cardioversión, que permitan seleccionar a aquellos pacientes que más se beneficiarían de una estrategia dirigida a preservar el ritmo sinusal. Así, en el presente trabajo algunas variables aparecen como predictores independientes de recurrencia de FA: el área auricular izquierda, niveles elevados de NT-proBNP, la existencia de una deflexión terminal negativa en V1 positiva (duración mayor de 40mseg y amplitud de 0,1mV), junto con la presencia de una válvula aórtica esclerosada o una raíz aórtica de una dimensión mayor de 31mm. Por el contrario, el uso de fármacos antiarrítmicos se manifestó como un factor protector de recaída arrítmica.

Se considera que el área auricular izquierda, evaluada por técnicas ecocardiográficas, refleja el remodelado estructural atrial, de tal modo que pacientes con una aurícula izquierda más dilatada presentan un remodelado más avanzado y por tanto, tienen mayor susceptibilidad a la recidiva de FA.

La presencia de una DTNV1 se asocia de forma independiente a un incremento del riesgo de recurrencia arrítmica en el primer año tras una cardioversión a ritmo sinusal. Efectivamente, la onda P refleja la despolarización eléctrica auricular y, cuando es bifásica en la derivación precordial V1, la porción negativa terminal representa la activación eléctrica de la aurícula izquierda. La ralentización de la conducción eléctrica atrial, la dilatación, hipertrofia o la existencia de una sobrecarga hemodinámica de presión o de volumen de la AI son causas potenciales del aumento de la magnitud de la onda P en V1 ²⁸⁹⁻²⁹¹. Estos factores se relacionan con el desarrollo de cambios en las características histológicas y electrofisiológicas de la aurícula izquierda, en consecuencia, podrían favorecer la recurrencia de fibrilación auricular tras la recuperación del ritmo sinusal.

El valor sérico de NT-proBNP postcardioversión en pacientes en ritmo sinusal se relaciona de forma independiente con el riesgo de recurrencia en el seguimiento (3^otercil vs. 1^o+2^o, HR: 3,5, p= 0,000). Niveles más elevados de NT-proBNP, podrían estar asociados a la existencia de recurrencias arrítmicas asintomáticas ó a la persistencia de un remodelado auricular más avanzado que implicaría una subsecuente sobrecarga hemodinámica auricular capaz de mantener la secreción de este péptido en niveles superiores cuando se compara con los enfermos que recuperan y mantienen el ritmo sinusal, revierten el remodelado eléctrico y contráctil, en los que se observaría el descenso y la normalización de los valores séricos de NT-proBNP.

El presente estudio es el primero, de los que se tiene conocimiento, en demostrar que la existencia de una válvula aórtica esclerosada se

relaciona de forma independiente con el riesgo y el tiempo de recurrencia en el seguimiento.

Además, del mismo modo, es el primero en analizar la relación entre las dimensiones de la raíz aórtica y los diferentes tipos de FA, en ausencia de cardiopatía estructural, y su repercusión en la recurrencia arrítmica de los pacientes con formas paroxísticas o persistentes.

Estos dos últimos factores serán objeto de estudio específico de la discusión.

7.1. Válvula aórtica y FA

En la bibliografía científica, existen pocos datos sobre la evolución de la FA en relación con la valvulopatía aórtica y la mayoría de ellos se focalizan en la presencia de esta arritmia tras el recambio valvular aórtico en pacientes con estenosis aórtica sintomática.

7.1.1. Esclerosis aórtica y FA.

En contra del concepto usualmente utilizado en el que se estimaba que la esclerosis aórtica era la consecuencia de la degeneración valvular vinculada a la edad (*“wear and tear”*), en la actualidad, se considera que esta entidad es el resultado de un complejo proceso proliferativo e inflamatorio activo promovido, en parte, por el estrés oxidativo, conjuntamente con la existencia de infiltración lipídica y celular de macrófagos y linfocitos T, incremento de la actividad de la enzima conversora de la angiotensina y formación de depósitos cálcicos. Figura 57. Esta calcificación se produce en el tiempo de un modo progresivo, limitando la movilidad de las cúspides aórticas y reduciendo, subsiguientemente, la apertura valvular aórtica.

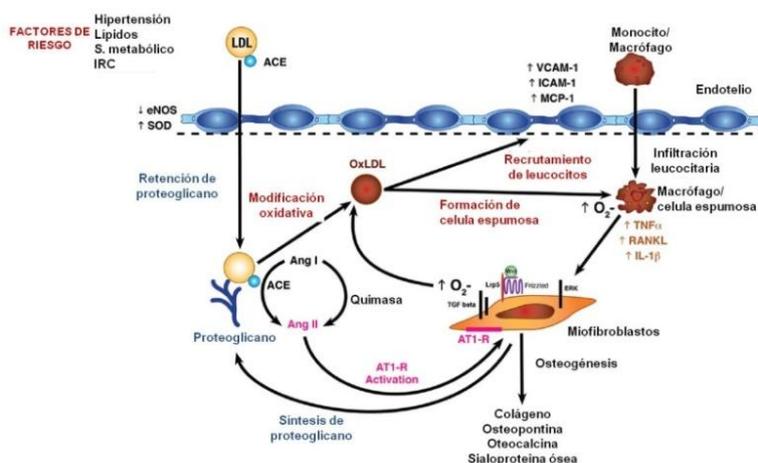


Figura 57. Fisiopatología de la esclerosis aórtica.

Esquema que muestra la complejidad de la fisiopatología de la valvulopatía aórtica esclerocalcificada. Participación activa de las lipoproteínas, el estrés oxidativo y la activación del sistema renina angiotensina en la patogénesis de la enfermedad valvular aórtica calcificada. Donde, LDL: lipoproteína de baja densidad; OxLDL: lipoproteína de baja densidad oxidada; ACE: enzima conversora de la angiotensina; O₂: oxígeno; VCAM-1: molécula de adhesión vascular celular 1; ICAM-1: molécula de adhesión intracelular; MCP-1: proteína quimioattractiva monocitaria-1; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; AT1-R: receptor de la angiotensina 1; SOD: Superóxido dismutasa; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; Ang: angiotensina; TGF beta: factor de crecimiento transformador beta; RANKL: receptor activador del ligando del factor nuclear kappa beta.

La esclerosis aórtica se considera una entidad de creciente importancia clínica, no sólo por su elevada prevalencia sino porque además se asocia a dos importantes consecuencias clínicas: antecede a la estenosis aórtica y actúa como marcador de alto riesgo para eventos cardiovasculares²⁹².

Los pacientes con esclerosis aórtica tienen una mayor morbimortalidad cardíaca más allá de la tasa de factores de riesgo cardiovasculares²⁹². Estos enfermos presentan una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, arritmias ventriculares, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca sistólica e incluso de mortalidad de origen cardiovascular, no existiendo diferencias en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre los controles y los pacientes con esclerosis aórtica. Sin embargo, en la actualidad, el mecanismo subyacente a esta relación, aún no ha sido establecido.

La edad constituye el principal factor clínico asociado con la presencia de esclerosis aórtica. En el Estudio de Salud Cardiovascular²³⁶, que incluyó sujetos de edad igual o superior a los sesenta y cinco años, se registró esta patología en el 29% de los individuos. Sin embargo, el análisis de los pacientes octogenarios reveló que cerca del 50% estaban afectados.

El presente estudio, el primero del que se tenga constancia, diseñado para analizar la morfología valvular aórtica en pacientes con FA como objetivo primario, muestra que en más de la mitad de los pacientes con FA no valvular (54%), la válvula aórtica está esclerosada. Este dato apoya el hallazgo de Gustafsson en 1992²⁹³. Autor que describió la esclerosis aórtica entre las alteraciones ecocardiográficas de los pacientes con FA en ausencia de afectación valvular significativa.

Además como se expondrá más adelante, se describen otros dos hallazgos relevantes: en primer lugar, que en las formas permanentes el porcentaje de afectados de esclerosis aórtica aumenta significativamente

(68,1%) y, en segundo, que aquellos pacientes con esclerosis aórtica tienen un mayor riesgo de recurrencia tras la recuperación del ritmo sinusal.

El hecho de que la válvula aórtica de los enfermos con FA esté esclerosada en una mayor proporción de individuos que en las series de esclerosis aórtica publicadas de sujetos en ritmo sinusal, resulta clínicamente relevante y, justificaría, al menos en parte, la elevada morbimortalidad asociada a esta valvulopatía.

Con objeto de explicar esta vinculación, a continuación, se exponen diferentes teorías:

1. Factores de riesgo comunes. Aterosclerosis

En primer lugar, diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la esclerosis aórtica y la FA comparten varios de sus principales factores de riesgo, hecho que podría explicar su coexistencia. La edad avanzada se considera el principal factor de riesgo de ambas patologías. Además, otros factores de riesgo comunes que se han descrito son: el género masculino, la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la dislipemia ²⁹⁴⁻²⁹⁵.

Estos factores, a su vez, están relacionados directamente con el proceso aterosclerótico sistémico. ^{232, 237, 244, 294-297} De este modo, existen muchas opiniones, algunas de ellas controvertidas, que consideran que ambas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos con la aterosclerosis, situación que pudiera ser, en parte, responsable de la grave morbimortalidad que llevan asociada.

En el análisis realizado, los pacientes con esclerosis aórtica tenían mayor edad ($72,4 \pm 8,7$ años vs. $64,5 \pm 13$, $p= 0,000$) y con más frecuencia eran hipertensos (64% vs. 37,5%, $p= 0,000$). Sin embargo, aunque se observó un mayor porcentaje de diabetes mellitus y dislipemia, no se logró alcanzar la significación estadística.

2. Esclerosis aórtica. Sobrecarga hemodinámica ventricular izquierda.

En segundo lugar, la esclerosis aórtica pudiera favorecer la existencia de una sobrecarga hemodinámica que condicionara la distensión de la aurícula izquierda (“stretching”) y con ello facilitara el remodelado estructural atrial, creando el sustrato arritmogénico propicio para el desarrollo y el mantenimiento arritmico.

Varios autores han revelado que la existencia de una válvula aórtica esclerosada se asocia a un deterioro de la función diastólica^{241, 295, 298}. El artículo publicado por Agno y col.²⁹⁸ en sujetos hipertensos, destacó que aquellos con esclerosis aórtica tenían un tiempo medio de relajación isovolumétrica más prolongado, un menor valor de la razón E/A y una mayor fracción de llenado atrial que aquellos con una válvula aórtica normal. Recientemente, el grupo de Stritzke²⁹⁵ ha publicado que la esclerosis aórtica incrementa la relación E/e', pudiendo indicar la existencia de una sobrecarga hemodinámica de presión atrial izquierda.

Un subanálisis del estudio LIFE²⁹⁸ resalta que la esclerosis aórtica favorece el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y disfunción diastólica al producir una sobrecarga hemodinámica, con velocidades aórticas máximas por doppler continuo mayores que en los individuos con una válvula aórtica normal. Del mismo modo, éste y otros análisis describen la asociación de la esclerosis aórtica con un septo interventricular más grueso^{230, 298}, un aumento de la masa ventricular izquierda^{230, 253, 295, 298} y un mayor porcentaje de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica^{295, 298}.

Los datos obtenidos en el presente estudio, mostraron que tanto el septo interventricular (12,2mm ± 2,1 vs. 10,9± 1,8, p= 0,000) como la pared posterior ventricular izquierda (11,2mm ± 1,8 vs. 10,6± 1,6; p= 0,034) son más gruesos entre los pacientes con esclerosis aórtica y que éstos tienen una mayor masa ventricular izquierda (221,2g ± 55 vs. 193± 52; p= 0,000). Además, la velocidad máxima a través de la válvula aórtica por doppler

continuo también mostró diferencias estadísticamente significativas ($1,41 \pm 0,38$ m/seg vs. $1,33 \pm 0,23$, $p= 0,002$). Todo ello apoyaría la hipótesis de que la presencia de esclerosis aórtica favorecería la existencia de una sobrecarga hemodinámica y por ello un remodelado ventricular izquierdo que ocasionaría un aumento de las presiones de llenado ventricular izquierdo.

En contra de las presunciones previas, Stritzke “va más allá” y defiende que la existencia de esclerosis aórtica, en pacientes sanos, se asocia a una disminución funcional del área valvular aórtica con el consecuente aumento del gradiente de presión transvalvular. Este incremento de la postcarga se traduciría en un remodelado concéntrico ventricular izquierdo y, por tanto, un deterioro de la función diastólica²⁹⁵

Todos estos hallazgos asociados a la esclerosis aórtica, originan una sobrecarga hemodinámica de presión que facilitarían la distensión auricular (“stretching”). El artículo recientemente publicado de De Jong y *col*²⁹⁹. defiende que la distensión de las aurículas es el principal factor desencadenante del remodelado estructural atrial. Este remodelado incluye la dilatación auricular, la hipertrofia de los miocardiocitos auriculares, la desdiferenciación a estructuras fetales, la fibrosis, la apoptosis y la pérdida de los elementos contráctiles (miolisis).

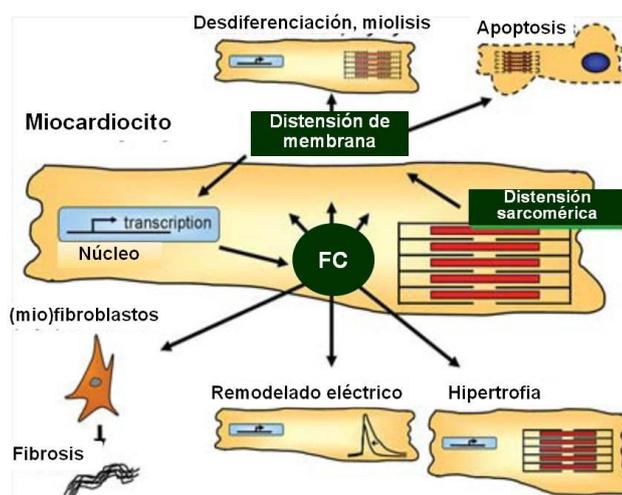


Figura 58. Esquema gráfico del remodelado del cardiomiocito inducido por estiramiento (“stretching” atrial).

La percepción de la distensión en el miocardiocito atrial, bien sea por la propia membrana celular o el retículo sarcoplásmico, induce la expresión de señales de transcripción en el núcleo celular que incrementan la expresión y/o secreción de factores de crecimiento (FC). Estos FC, tanto por acciones intra, auto o paracrinas, promueven tanto el remodelado eléctrico como el estructural a través de mecanismos de desdiferenciación, miolisis, apoptosis, fibrosis e hipertrofia.

La propia elongación auricular es el factor desencadenante de la activación de sistemas celulares que promueven el desarrollo de las alteraciones estructurales atriales favorecedoras de la vulnerabilidad arrítmica de la aurícula izquierda (remodelado estructural). De este modo, se produce una sobrecarga cálcica celular, la liberación de factores de crecimiento, la activación local del sistema renina angiotensina aldosterona y la secreción de múltiples factores hormonales o enzimáticos como: endotelina 1, péptido natriurético atrial, péptido natriurético cerebral, mieloperoxidasas, metaloproteinasas e inhibidores tisulares de las metaloproteínas, factor de crecimiento tisular beta, etc... Figura 59.

Algunas de estas vías han sido descritas basándose exclusivamente en modelos animales, precisándose, por tanto, la realización de nuevos estudios clínicos, en un futuro, para su mejor conocimiento.

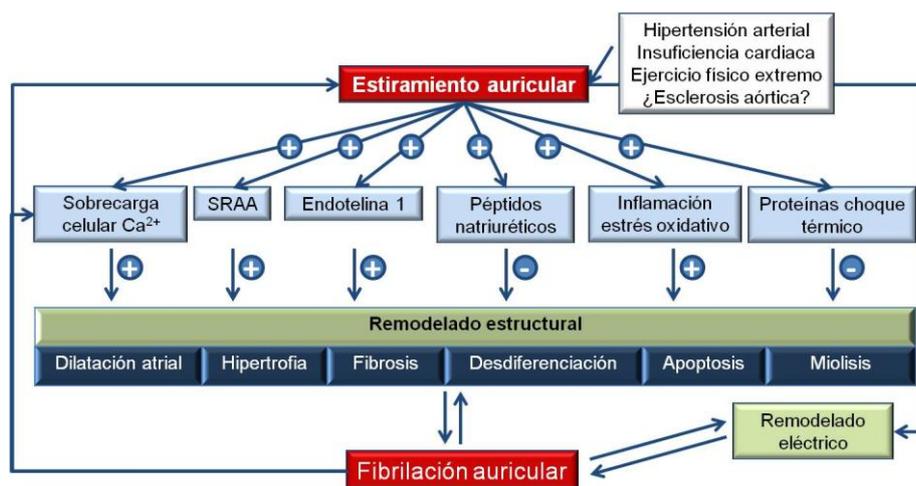


Figura 59. Distensión (“Stretching”) auricular y remodelado atrial. Esclerosis aórtica como factor causal de esta distensión parietal de la aurícula izquierda.

De Jong *et al.* afirman que estos cambios ultraestructurales y anatómicos pueden ser consecuencia de la propia FA o de otra patología subyacente, como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca o la valvulopatía mitral. En esta última situación, la esclerosis aórtica podría actuar como factor causal de esta distensión auricular y con ello de su remodelado, creando el sustrato arritmogénico propicio para el desarrollo de esta arritmia. Figura 60 y 61.

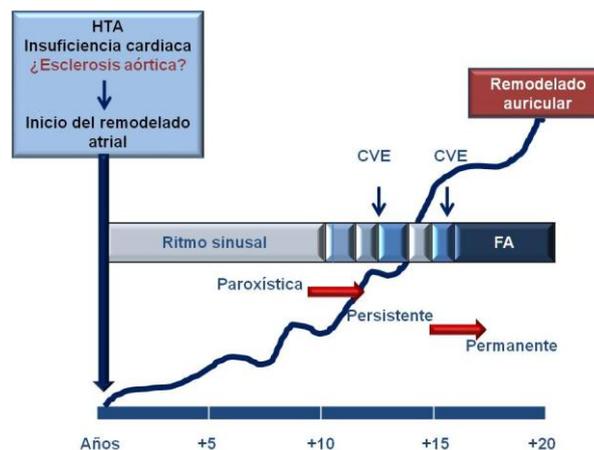


Figura 60. Remodelado estructural auricular progresivo en la historia natural de la FA: probable papel de la Esclerosis aórtica. Adaptación de Cosío y col.¹⁹⁸

Por otro lado, varios autores han descrito que los pacientes con una válvula aórtica esclerosada poseen una aurícula izquierda de mayores dimensiones.^{241, 298} La dilatación auricular es considerada, en pacientes en ritmo sinusal y en ausencia de valvulopatía mitral, un parámetro ecocardiográfico fiable de disfunción diastólica³⁰⁰, resultante del incremento mantenido de la presión de llenado ventricular izquierda en el tiempo³⁰¹. Por ello, se diferencia de muchos de los parámetros ecocardiográficos utilizados para la valoración de la función diastólica ventricular que exclusivamente reflejan el aumento de la presión de llenado en el momento exacto de la realización de la medida.

Además, en consonancia con lo anteriormente expuesto, este aumento de las dimensiones auriculares pudiera ser consecuencia de un remodelado estructural atrial, desencadenado bien por la propia FA o por otros factores causantes de un estrés hemodinámico en la aurícula izquierda, como pudiera ser la esclerosis aórtica.

Los resultados de este estudio son concordantes con esta teoría. Las dimensiones auriculares de los pacientes con esclerosis aórtica fueron superiores respecto a aquellos que no tienen valvulopatía, siendo estas diferencias estadísticamente significativas tanto para el diámetro auricular izquierdo ($43,6 \pm 6,7 \text{ mm}$ vs. $41,1 \pm 6,5$; $p = 0,008$) como para el área auricular izquierda ($24,5 \pm 6,4 \text{ cm}^2$ vs. $21,5 \pm 5$; $p = 0,000$). Además, el 80% de las

aurículas de los pacientes con esclerosis aórtica estaban dilatadas frente al 69% de los sujetos con válvulas aórticas normales (80% vs. 69%; $p= 0,08$).

La presencia potencial de una sobrecarga hemodinámica con aumento de las presiones de llenado ventriculares y dilatación atrial, favorecería el inicio y el mantenimiento de la FA. Así, la existencia de aurículas de mayores dimensiones entre los pacientes cuya válvula aórtica estaba esclerosada pudiera relacionarse con una mayor susceptibilidad arrítmica.

Por otro lado, un dato analítico a favor de esta hipótesis es la existencia de niveles séricos de NT-proBNP más elevados entre los pacientes con esclerosis aórtica que en aquellos con válvulas no fibrosadas (754 [934] vs. 405 [1140]; $p= 0,002$). Este dato reflejaría la existencia de mayor sobrecarga hemodinámica en los pacientes con una válvula aórtica esclerosada dado que, en ausencia de cardiopatía estructural, el aumento de presiones de llenado ventriculares es considerado el principal estímulo para la secreción de este péptido natriurético.

Todos los hallazgos anteriormente expuestos apoyarían esta segunda teoría hemodinámica como nexo de unión entre la esclerosis aórtica y la FA.

3. Inflamación, esclerosis aórtica y FA.

Un amplio número de autores consideran que la actividad inflamatoria tiene un papel destacado en la fisiopatología de estas dos entidades nosológicas. Sin embargo, aunque ambas enfermedades han sido relacionadas con el proceso inflamatorio local en estudios patológicos y de imagen, no existe el acuerdo unánime de la comunidad científica a favor de que marcadores inflamatorios sistémicos séricos se relacionen de forma directa con estos procesos.

En el estudio que se expone, los pacientes con esclerosis aórtica presentaron valores séricos de PCR ultrasensible, TNF_{α} y de IL_6 más elevados que los que se obtuvieron en aquellos otros con una válvula aórtica

no esclerosada, alcanzando en el caso del TNF_{α} la significación estadística (12,2 [12] vs. 10,5 [7] $p=0,041$) y tendencia a la significación en la IL6 (5 [6] vs. 4,42 [4]; $p=0,086$)

De este modo, la existencia de una mayor actividad inflamatoria “sistémica” en los sujetos con esclerosis aórtica pudiera justificar, en parte, la presencia de FA.

4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona, esclerosis aórtica y FA.

Recientemente, varios autores han sugerido que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) participa de forma activa en la patogenia de la valvulopatía aórtica calcificada^{248, 302}. Uno de los hallazgos que ha promovido esta hipótesis ha sido la identificación en válvulas aórticas esclerosadas de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la angiotensina II (AII) y el propio receptor de la AII tipo1. Además, Jiménez-Candil *et al.* evidenciaron que el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona repercute favorablemente en la situación funcional y hemodinámica de individuos con estenosis valvular aórtica.³⁰³

Se considera que, aunque una pequeña proporción de ECA pudiera ser producida localmente, su principal origen es extracelular, siendo transportada por la lipoproteína LDL hasta la lesión aórtica y allí se mantiene enzimáticamente activa.²⁴⁸

Por otra parte, la activación del SRAA también se ha relacionado con el inicio y la perpetuación de la FA tanto en modelos animales³⁰⁴ como en estudios clínicos en humanos³⁰⁵.

En el tejido atrial de los pacientes con FA, se ha observado un incremento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina³⁰⁶ y, como consecuencia, de la angiotensina II. Este octapéptido facilita la activación de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógeno, promueve la fibrosis auricular³⁰⁵⁻³⁰⁶ y, con ello, altera las propiedades electrofisiológicas del atrio, aumentando la heterogeneidad de la conducción eléctrica y acortando el periodo refractario efectivo atrial.

Estudios recientes han revelado que los receptores de la angiotensina II tipo 1 se localizan adyacentes a los canales de potasio³⁰⁷ y que la angiotensina II es capaz de modificar las corrientes de salida de este ión hecho que pudiera también relacionarse con la fisiopatología de la FA.³⁰⁸

Por otro lado, también existe constancia que la FA incrementa los niveles séricos de aldosterona³⁰⁹; sustancia que no sólo se ha relacionado con los procesos de cicatrización y fibrosis cardíacas³¹⁰⁻³¹¹, sino que también puede producir cambios electrofisiológicos directos³¹².

Recientemente se han publicado también los resultados del ensayo SPIR-AF³¹³, que evaluó el efecto antiarrítmico de la espironolactona comparada con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en pacientes con FA recurrente. En un seguimiento máximo de 12 meses, se observó una reducción significativamente mayor de los episodios de FA sintomáticos en los pacientes con espironolactona. Los autores concluyen que este fármaco combinado con bloqueadores beta podría ser una opción terapéutica en la prevención de los episodios de FA.

De este modo, la activación del SRAA descrita en la esclerosis aórtica, pudiera favorecer, al mismo tiempo, la existencia de un remodelado auricular tanto eléctrico como estructural que promoviera la creación del sustrato atrial idóneo para el desarrollo y mantenimiento arrítmico.

Para algunos autores, la propia distensión auricular (“stretching”) que se describe en ambas patologías justificaría la activación del SRAA al incrementar la expresión de la enzima convertidora de la angiotensina II y con ello el resto del sistema.

Tras la consideración de lo anteriormente expuesto se puede concluir que, probablemente, la existencia de una válvula aórtica esclerosada en un porcentaje elevado de pacientes con FA no sea explicada por una única de las hipótesis expuestas, sino por la concurrencia de varias de ellas que promoverían cambios eléctricos, estructurales y funcionales atriales, o lo que

es lo mismo, remodelarían la aurícula izquierda de estos enfermos facilitando con ello el inicio de la FA.

7.1.2. Esclerosis aórtica y los distintos tipos de FA.

La FA es una arritmia dinámica que evoluciona desde formas autolimitadas a otras persistentes en el tiempo³⁸. La propia arritmia es capaz de modificar las propiedades eléctricas, mecánicas y estructurales de la aurícula y crea, con este remodelado auricular, el sustrato arritmogénico perfecto para el mantenimiento de la FA (“FA begets FA”). En función de la evolución temporal arrítmica y del tipo de estrategia terapéutica que precisa, se identifican tres formas de FA: paroxísticas, persistentes o permanentes. Aproximadamente, el 20% de las formas paroxísticas se transforman en permanentes en el plazo de 4 años¹⁴⁶, y éste porcentaje se eleva hasta al 77% a los 14 años¹⁴⁷. Entre los principales factores de riesgo independientes de progresión precoz a FA permanente destaca la edad, la hipertensión, la existencia de dilatación auricular, la cardiopatía isquémica y la presencia de enfermedad valvular.

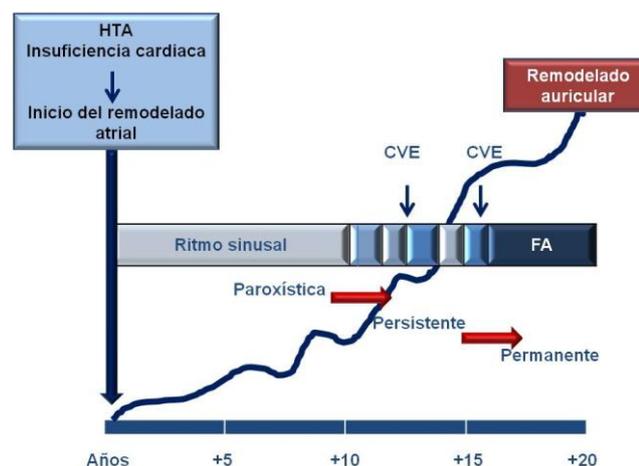


Figura 61. Remodelado estructural auricular progresivo en la historia natural de la FA. Modificado de Cosío y col

El análisis de la presencia de esclerosis aórtica en función del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente) reveló la existencia de diferencias

estadísticamente significativas. La válvula aórtica de los pacientes con formas permanentes se describió como esclerosada en una mayor porcentaje que en las formas paroxísticas o persistentes, no observándose, por otro lado, diferencias significativas entre estas dos últimas (*FA permanente*: 68,1% vs. *FA persistente*: 48,2% vs. *FA paroxística*: 46,7%, $p=0,017$; con $p=0,013$ entre *FA permanente* y *FA paroxística*; y, $p=0,015$ entre *FA permanente* y *FA persistente*).

Del mismo modo, al analizar la distribución de las formas de FA en función de la existencia de esclerosis aórtica, se observó que en aquellos sujetos con una válvula esclerosada predominaba la FA permanente, así el 23,7% presentaban FA paroxística, el 34,7% FA persistente y el 41,5% FA permanente ($p=0,017$). (*) Sin embargo entre los sujetos con una válvula aórtica morfológicamente normal el porcentaje de FA permanente fue el minoritario (FA paroxística: 32,3%, FA persistente: 44,4% y la FA permanente: 23,2%)

Con base en las mismas teorías expuestas en el apartado anterior, la esclerosis aórtica, a través de diferentes mecanismos como la sobrecarga hemodinámica que genera con la consecuente distensión atrial, la existencia de un contexto inflamatorio local o la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, condicionaría el desarrollo de cambios estructurales auriculares con las consecuentes alteraciones eléctricas y mecánicas de los miocardiocitos auriculares. Entre las modificaciones de la estructura de la aurícula izquierda, el aumento de la fibrosis intersticial origina cambios en las propiedades electrofisiológicas atriales como la menor refractariedad y la heterogeneidad de la conducción eléctrica que facilitan la reentrada y la vulnerabilidad arrítmica.

Este remodelado estructural atrial que se evidencia ecocardiográficamente por la dilatación de la aurícula izquierda, favorece, de este modo, la perpetuación arrítmica, o lo que es lo mismo, la progresión desde las formas paroxísticas a las permanentes.

Otro punto a tener en cuenta es que, además de la propia dilatación auricular, entre los factores de riesgo independientes de progresión arrítmica destacan la edad y la hipertensión arterial. En los enfermos incluidos en el presente estudio, aquellos con una FA permanente tenían mayor edad que el resto (FA paroxística: 69 ± 12 años vs. FA persistente: 65 ± 13 vs. FA permanente: 73 ± 8 ; $p < 0,001$) y eran hipertensos en un porcentaje superior al que presentaban los otros subgrupos (FA paroxística: 65,6% vs. FA persistente: 58,1% vs. FA permanente: 68%, $p = 0,39$) aunque en este último parámetro, las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Estos dos factores de riesgo comunes a la esclerosis aórtica y a la progresión arrítmica, pudieran parcialmente explicar que en los pacientes del estudio con una válvula aórtica esclerosada, la forma de FA predominante fuera la permanente.

Como ya se ha mencionado, las dimensiones de la aurícula izquierda de los pacientes con esclerosis aórtica fueron significativamente mayores que las de los individuos con una válvula aórtica morfológicamente normal.

Dado que en los pacientes del estudio realizado, la presencia de una válvula aórtica esclerosada se relacionó con formas de FA de mayor evolución temporal (FA permanente) junto con una mayor dilatación de la aurícula izquierda, se establece la hipótesis de que la esclerosis aórtica podría actuar como parámetro ecocardiográfico identificador de sujetos cuyas aurículas hubieran experimentado un remodelado estructural más avanzado, lo que indicaría la existencia de un sustrato arritmogénico propicio para el mantenimiento arrítmico que favorecería la perpetuación de la FA y, por ello, la progresión hacia formas permanentes. Además, pudiera ser que el inicio de la FA en pacientes con esclerosis aórtica y, probablemente por ello, como se acaba de indicar, con aurículas izquierdas estructuralmente remodeladas, intensificaría el proceso de remodelado atrial, favoreciendo con ello el mantenimiento arrítmico.

7.1.3. Esclerosis aórtica y recurrencia de FA.

En la revisión bibliográfica realizada no se han hallado estudios que analicen la relación entre la esclerosis aórtica y la FA ni, en particular, con la recurrencia arrítmica tras la recuperación del ritmo sinusal. El análisis realizado en este estudio muestra que aquellos pacientes con una válvula aórtica esclerosada presentaron mayores tasas de recurrencia (74% vs. 43%, $p= 0,000$) y un menor tiempo medio a la recidiva (246 días, IC del 95% [212; 2781] vs. 141 días, IC del 95% [105; 176]) que los sujetos con válvulas aórticas no fibrosadas.

De entre los factores asociados a un mayor riesgo de recurrencia arrítmica, el tamaño auricular izquierdo, consecuencia de la propia arritmia o de otras patologías predisponentes, es considerado como uno de los principales condicionantes de recaída arrítmica. En ausencia de cardiopatía estructural subyacente, se estima que el aumento de las dimensiones atriales refleja la existencia de un remodelado estructural auricular. La progresión de este remodelado en el tiempo, disminuye la eficacia de la terapia farmacológica y aumenta la probabilidad de recurrencia.

Aunque por definición, una válvula aórtica esclerosada no compromete la apertura valvular, varios grupos de investigación han descrito, principalmente en pacientes hipertensos, que su existencia se asocia a una sobrecarga hemodinámica y a un deterioro de la función diastólica^{241, 295, 298}, como ya se ha expuesto previamente. Se consideran que este aumento de las presiones de llenado ventriculares y la consecuente sobrecarga de presión auricular izquierda que podría condicionar la distensión atrial (“stretching”) favorecerían la remodelación estructural auricular²⁹⁹ y con ello la recurrencia arrítmica.

Existe evidencia de que la aurícula izquierda de los pacientes con esclerosis aórtica y en ritmo sinusal, comparada con la de sujetos controles, es significativamente mayor. Como ya se ha señalado, probablemente este incremento dimensional atrial sea la consecuencia de la sobrecarga hemodinámica que produce la esclerosis aórtica. El artículo del Dr. De Jong

y col²⁹⁹. describe las alteraciones ultraestructurales y anatómicas (con datos de “in vitro”, modelos animales o estudios clínicos) que acontecen en las aurículas cuando son sometidas al estiramiento (“stretching”) provocado por una sobrecarga de presión o de volumen. De este modo, la distensión auricular ocasiona entre otras: dilatación de la aurícula izquierda, hipertrofia de los miocardiocitos auriculares, aumento del tejido intersticial de la matriz extracelular, desdiferenciación molecular, pérdida de los elementos contráctiles, cambios en el tamaño y la forma de las mitocondrias o alteraciones en la distribución del retículo sarcoplásmico.

De este modo, se considera como probable la hipótesis que la presencia de esclerosis aórtica promueve el remodelado de la aurícula izquierda y con ello, facilita el desarrollo de un sustrato eléctrico y anatómico, que puede incluso ser potenciado con el inicio arrítmico, favoreciendo la recurrencia de la FA.

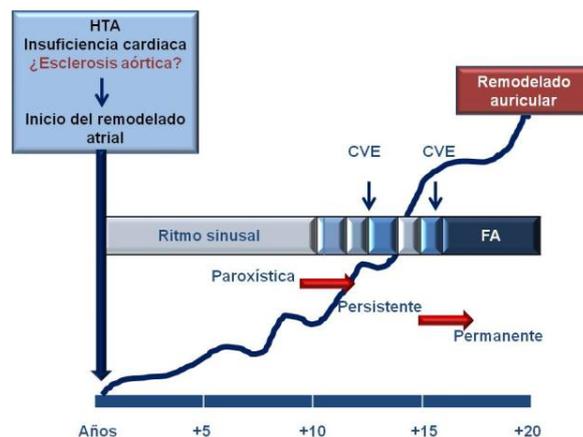


Figura 62. Remodelado auricular en la historia natural de la FA. Papel de la esclerosis aórtica.

En los pacientes con FA paroxística o persistente, los hallazgos ecocardiográficos obtenidos reflejan la existencia y las posibles consecuencias de esta situación hemodinámica cardíaca. Así, en el grupo con esclerosis aórtica se observaron mayores velocidades máximas transvalvulares con doppler continuo, el aumento del grosor de septo interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el

incremento de la masa ventricular izquierda junto con un mayor porcentaje de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. Además, el área de la aurícula izquierda de estos enfermos fue mayor, estando en los límites de conseguir la significación estadística ($p= 0,052$), hecho que, tal y como se ha señalado, pudiera denotar la existencia de un remodelado atrial izquierdo más avanzado.

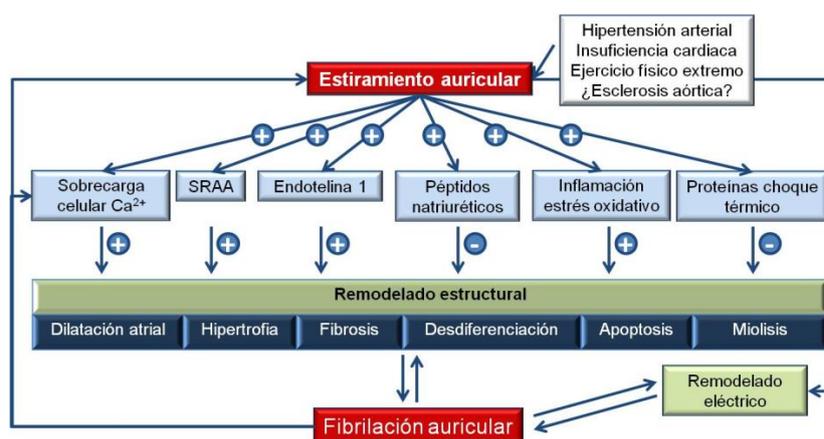


Figura 63. Distensión (“Stretching”) auricular y remodelado atrial

Por otro lado, en los enfermos con una válvula aórtica esclerosada se obtuvieron niveles de NT-proBNP, probable marcador sérico de sobrecarga hemodinámica en pacientes con función sistólica normal, más elevados que en aquellos otros sin alteraciones en la morfología valvular aórtica.

Es un hecho conocido que los valores de NT-proBNP disminuyen tras la cardioversión y posterior, en su caso, retorno al ritmo sinusal, reflejando la recuperación de la hemodinámica auricular, es decir, la reversión del remodelado contráctil³¹⁴⁻³¹⁹. Sin embargo, el descenso del NT-proBNP no es similar en todos los casos tras la recuperación del ritmo sinusal. La persistencia del remodelado contráctil o el aturdimiento atrial postcardioversión junto con la existencia de episodios asintomáticos de FA, se postulan como posibles hipótesis de esta falta de uniformidad en la normalización de los niveles de NT-proBNP.

La existencia de otros factores que favorecieran la sobrecarga hemodinámica atrial como la esclerosis aórtica, junto con la prevalencia de un remodelado auricular estructural avanzado, que también pudiera estar

facilitado por esta misma, mantendrían la secreción de NT-proBNP en niveles superiores que en aquellos pacientes que recuperan el ritmo sinusal, revierten el remodelado contráctil y desciende o normalizan los valores de NT-proBNP.

Inflamación, recurrencia y esclerosis aórtica.

En los últimos años, muchas han sido las investigaciones orientadas a aclarar el papel que juega el proceso inflamatorio en el inicio y el mantenimiento de la FA y, más concretamente, en la recurrencia tras la recuperación del ritmo sinusal. Sin embargo, a pesar de ello, en la actualidad, no disponemos de un acuerdo unánime de la comunidad científica sobre esta cuestión. De este modo, existen opiniones divergentes sobre si la activación de la cascada inflamatoria actúa como causa o consecuencia de la patología arrítmica.

Kallergis y *col*¹⁰³. publicaron que el mantenimiento del ritmo sinusal tras la cardioversión en las formas persistentes, reduce los valores de PCR ultrasensible respecto a los basales, no obstante, esto no sucede cuando existe recurrencia arrítmica. De este modo, la inflamación se comportaría, más que como factor causal, como una consecuencia de la propia arritmia. Este autor encuentra una relación positiva entre el valor de la PCR ultrasensible y el tamaño auricular izquierdo, defendiendo que el incremento de la actividad inflamatoria pudiera ser consecuencia del propio remodelado estructural atrial. Por tanto, los pacientes con marcadores séricos más elevados, tendrían aurículas más remodeladas, asociándose a un mayor riesgo de recaída en FA en el seguimiento.

En consonancia con estos resultados publicados, los pacientes de este estudio que recurrieron en el seguimiento presentaron valores séricos de PCR ultrasensible e IL6 significativamente mayores con respecto a aquellos sujetos que mantuvieron el ritmo sinusal (0,23 [0,55] vs. 0,15 [0,21]; p= 0,018 en el caso de la PCRus y 5,11 [3,9] vs. 3,79 [3]; p= 0,002

en el de la IL6), por el contrario no se encontraron diferencias al analizar el TNFalfa (10,9 [11,3] vs. 10,4 [5,3]; p= 0,20).

Por otro lado, como ya se ha hecho referencia en la introducción, el análisis histológico de las lesiones valvulares de la esclerosis aórtica muestra la existencia de un proceso inflamatorio activo local. Sin embargo, no existe unanimidad a la hora de asegurar que este hecho pudiera causar una elevación de los biomarcadores séricos inflamatorios, existiendo opiniones controvertidas de este supuesto.

En los pacientes con esclerosis aórtica examinados se obtuvieron niveles séricos de IL6 significativamente mayores respecto a aquellos con válvulas aórticas normales (4,95 [5] vs. 4,06 [4]; p= 0,029); no produciéndose esta significación en los valores de PCRus y TNFalfa, a pesar de haber sido determinados niveles séricos de los mismos superiores en este subgrupo. Con los datos que se disponen, no es factible justificar de forma precisa este hallazgo, bien pudiera estar relacionado con una mayor actividad inflamatoria sistémica, como defienden muchos autores o bien pudiera ser una de las consecuencias bioquímicas del proceso de remodelación atrial originado por la sobrecarga hemodinámica generada por la existencia de una válvula aórtica esclerosada.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto cabe concluir que la obtención de tasas mayores de recurrencia arrítmica en los enfermos con válvulas aórtica esclerosadas pudiera estar justificada, en su mayor parte, por el remodelado atrial que estaría condicionado por la presencia de esta valvulopatía. De este modo, los pacientes con esclerosis aórtica tendrían aurículas izquierdas más arritmogénicas, siendo por ello más susceptibles de presentar recurrencias tras la recuperación del ritmo sinusal durante el seguimiento.

Distribuidos los pacientes del estudio base en dos subconjuntos en función de la existencia o no de una aurícula izquierda dilatada, se analizó, en cada uno de los subconjuntos, la recurrencia arrítmica dependiendo de la

presencia de esclerosis aórtica. Sólo se obtuvieron resultados significativos en el subconjunto con dilatación atrial izquierda. Los pacientes con esclerosis aórtica y con aurícula dilatada recaían en FA en un porcentaje mayor que aquellos otros en los que la esclerosis aórtica no se acompañaba de un aumento del tamaño auricular. Como se comprueba de los resultados anteriormente expuestos, estas concausas, esclerosis aórtica y dilatación atrial, no son los únicos mecanismos inductores de la recurrencia arrítmica, aunque claramente la favorecen.

7.2. Raíz aórtica y FA.

7.2.1. FA y remodelado vascular.

Según varios autores la FA y el remodelado vascular aórtico comparten la aterosclerosis como factor de riesgo. A nivel subclínico, la aterosclerosis al reducir, de forma gradual o abrupta, el aporte sanguíneo al nodo sinusal y los tejidos auriculares, afecta a la transmisión auricular del impulso eléctrico y a la contracción auricular normal. El flujo reducido puede provocar fibrosis y cicatrización microscópica de la pared auricular³²⁰, con áreas de conducción eléctrica menor o nula ocasionando un remodelado auricular estructural. Además, éstas zonas auriculares favorecen los mecanismos de reentrada, facilitando el inicio y el mantenimiento de la FA^{320,125, 321}. Además, la propia isquemia, en sí misma, puede disminuir el período refractario de los cardiomiocitos atriales y reducir la velocidad de conducción eléctrica y, potencialmente, facilitar los procesos de reentrada y el inicio de la FA³²². Estas hipótesis han sido respaldadas por estudios patológicos y experimentales³²³⁻³²⁵.

Por otro lado, se ha postulado que la arteria del nodo sinusal desempeña un papel esencial en la sincronización de numerosos enclaves de automatismo en el interior de dicho nodo. La disfunción o rigidez de esta arteria de causa aterosclerótica podría conducir a la reducción de la estabilidad del ritmo sinusal normal³²⁶.

El estudio publicado por Lam *et al.*²⁸² postula que el remodelado aórtico es un proceso dinámico como respuesta compensadora a un cambio en la carga hemodinámica aórtica que limita el aumento de la presión de pulso y la rigidez de la pared aórtica que acontece con la edad²⁸². Esta sobrecarga hemodinámica puede repercutir en las cavidades cardiacas, favoreciendo el inicio y la perpetuación arrítmico. De este modo, la existencia de un remodelado vascular a nivel de la raíz aórtica podría ser marcador de riesgo de FA y de recurrencia arrítmica.

Además, los factores relacionados con el remodelado vascular: la edad, el género, las dimensiones antropométricas y la presión arterial son, al mismo tiempo, factores de riesgo de desarrollo de FA. Estos factores interactuarían y podrían estar implicados tanto en el remodelado vascular como en el propio remodelado auricular con la génesis de un sustrato propicio para el inicio y el mantenimiento arrítmico.

7.2.2. La dimensión de la raíz aórtica y las diferentes formas de FA.

En el presente estudio se revela que la raíz aórtica de los pacientes con formas paroxísticas de FA es significativamente menor cuando se compara con aquellos otros con una FA persistente o permanente ($29,4 \pm 6,35\text{mm}$ vs. $31,86 \pm 5,3$ vs. $32,47 \pm 5,21$ respectivamente, $p= 0,005$; ANOVA).

Al igual que se recoge en otros trabajos de investigación previos, la raíz aórtica es mayor en los varones y en aquellos individuos con dimensiones antropométricas superiores, no existiendo relación entre su dimensión y otros factores de riesgo ateroscleróticos como tal y como fue expuesto en el trabajo de Agmon y col.²⁷³

Remodelado vascular aórtico

Es conocido que las arterias, con el tiempo, desarrollan un remodelado vascular consistente en un engrosamiento de la capa íntima que se acompaña de la dilatación luminal y una reducción en la complianza o distensibilidad, con el consecuente aumento de la rigidez vascular. Clásicamente, este incremento de la rigidez arterial ha sido relacionado con el desarrollo de cambios estructurales en la capa media producidos por el continuo estrés cíclica vascular, que incluyen el incremento de las fibras de colágeno, la reducción o adelgazamiento y fragmentación de la lámina elástica y la calcificación. Además, se ha descrito que el aumento de la rigidez vascular con el envejecimiento, pudiera existir, incluso,

independientemente del proceso aterosclerótico arterial. De este modo, se considera que el endurecimiento arterial no sólo es consecuencia de cambios estructurales en la matriz, sino también de adaptaciones funcionales como la regulación endotelial del tono vascular de las células musculares lisas que conforman la estructura de las arterias elásticas como la aorta.

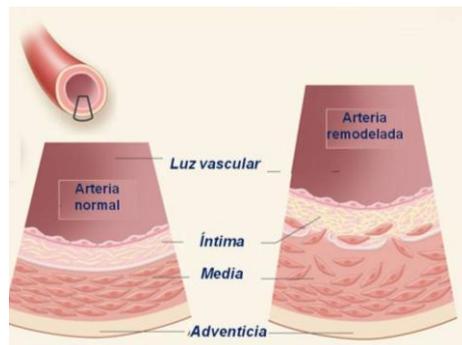


Figura 64. Remodelado vascular

Estos cambios adaptativos descritos condicionan una disminución de la distensibilidad vascular y, en consecuencia, un aumento de la rigidez arterial. Son varios los parámetros que permiten cuantificar el grado de rigidez vascular, entre los más utilizados destacan la determinación de la velocidad de la onda pulso, el índice de aumento o la presión de aumento.

Además, se ha postulado que este fenómeno de remodelado se comporta como un mecanismo adaptativo que permite: en primer lugar, mantener la capacidad de almacenamiento sanguíneo sin que existan incrementos de presión excesivos, es decir, con presiones fisiológicas y, en un segundo lugar, conservar la propiedad de la raíz aórtica de transformar el flujo sanguíneo pulsátil de la eyección cardíaca, en un flujo continuo durante todo el ciclo cardíaco (efecto Windkessel).

Por otro lado, según las teorías clásicas este aumento de la rigidez parietal aórtica, manifestado por cambios de la velocidad de pulso, conllevaría un incremento de la presión de pulso arterial, es decir, de la presión diferencial entre la presión arterial sistólica y la diastólica, que se ha relacionado con un incremento de los eventos cardiovasculares y, de forma

específica, con la FA. Así, el estudio realizado en la cohorte de Framingham revela que la presión de pulso se comporta como factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA ³²⁷.

Sin embargo, en la actualidad, en contra de esta teoría clásica en la que la presión de pulso se correlaciona directamente con las dimensiones de la aorta proximal, existen algunos grupos de investigación que han obtenido resultados divergentes, encontrando una correlación inversa entre ambas variables.

En un artículo reciente, Farasat *y col*, analizan estas discrepancias y concluyen que la dimensión de la raíz aórtica no sólo se relaciona con la presión de pulso, sino que, además, es necesario tener en consideración la presión de distensión a la que está sometida la aorta. Así, fuerzas de distensión mayores se asocian con mayores dimensiones aórticas, sin embargo, a igual presión de distensión, la raíz aórtica se relaciona de forma inversa con la presión de pulso una vez realizado el ajuste por la edad y por la presión arterial media como medida de la resistencia. ³²⁸

A pesar de estas controversias que podrán precisar futuros análisis longitudinales, Milan *y col*. corroboran en el año 2011, que en pacientes hipertensos, la dimensión de la raíz aórtica se relaciona directamente con la rigidez vascular, valorada con distintos parámetros hemodinámicos como la velocidad de la onda de pulso, el índice de aumento o la presión de aumento. Entre otros hallazgos destacables se observó que la presión de pulso se correlacionó de un modo positivo con el diámetro aórtico indexado y que el índice de aumento de la onda de pulso se comportó como el único predictor independiente de dilatación de la raíz aórtica ³²⁹.

Raíz aórtica como factor predictor de enfermedad cardiovascular.

Entre los escasos trabajos que han analizado el valor de la dimensión de la raíz aórtica como factor predictor de enfermedad cardiovascular,

destaca el realizado en la cohorte de pacientes incluida en el Estudio Cardiovascular de Salud²³⁶. En él, Gardin y col. examinan a casi cuatro mil enfermos mayores de 65 años sin antecedentes de patología cardiovascular y concluyen que la dimensión de la raíz aórtica no sólo se relaciona con varios factores de riesgo cardiovascular y enfermedad subclínica, sino que es marcador de riesgo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o mortalidad global y cardiovascular.

La raíz aórtica medida por ecocardiografía, se relacionó positivamente con la edad, el peso, la presión arterial diastólica, la hipertrofia ventricular izquierda, la masa ventricular izquierda, el grosor del septo interventricular o de la pared posterior del ventrículo izquierdo y las dimensiones ventriculares izquierdas y la presencia de alteraciones graves electrocardiográficas, entre las que se incluyó la FA.

Estos datos se han confirman en el estudio de Ma y col²⁸⁵. publicado recientemente. Estos autores concluyen que la raíz aórtica se comportaría como un factor de riesgo intermedio de enfermedad cardiovascular. Aquellos pacientes con raíces aórticas mayores (pertenecientes al quintil superior) presentaron más accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular global. Sin embargo, tras el ajuste por otros factores de riesgo cardiovascular, los resultados no alcanzaron la significación estadística.

Además de predictor de eventos cardiovasculares, recientemente, se ha descrito que la raíz aórtica se comporta, en adultos menores de 65 años, como un predictor independiente de cualquier causa de mortalidad.²⁸⁴

Dimensiones de la raíz aórtica y desarrollo de FA: Teorías

Tal y como se ha reseñado, en la búsqueda bibliográfica realizada, no se ha hallado ningún estudio que haya analizado como objetivo primario la relación entre la dimensión de la raíz aórtica y el inicio o el mantenimiento de la FA.

Son varias las teorías fisiopatológicas que pudieran explicar los hallazgos del presente estudio, es decir, la asociación entre el diámetro de la raíz aórtica y la FA:

- a) La primera hipótesis explicaría el desarrollo de la FA como la consecuencia del incremento de la resistencia vascular asociado al aumento de la dimensión de la aorta proximal.

De este modo, este incremento de la rigidez arterial o disminución de la complianza, condicionaría el aumento de la impedancia a la eyección del ventrículo izquierdo desencadenando, como mecanismo de adaptación a esta sobrecarga hemodinámica, el aumento de la masa ventricular izquierda^{281, 283, 285, 329-330}, con ello la hipertrofia del ventrículo izquierdo³²⁹ y la sobrecarga hemodinámica de la aurícula izquierda.

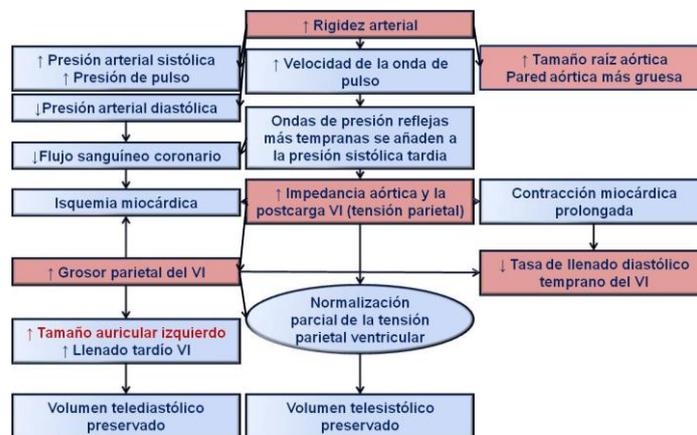


Figura 65. Estructura conceptual de las adaptaciones cardiovasculares al aumento de rigidez arterial por el envejecimiento.³³¹

Este aumento de la masa ventricular izquierda incrementaría la rigidez del ventrículo izquierdo promoviendo la existencia de presiones de llenado telediastólicas mayores que deteriorarían la función diastólica^{283, 332}, ocasionando la distensión de la aurícula

izquierda (“stretching” auricular) y la consecuente dilatación atrial³²⁹. La situación descrita condicionaría la modificación del sustrato auricular y, en consecuencia, facilitaría el desarrollo de FA, como ya ha sido expuesto de forma pormenorizada anteriormente. Figura 66

En la cohorte del estudio de Framingham se corroboró que la rigidez arterial determinada por la presión de pulso (medida de “pulsatil load”) se relaciona con un incremento de la incidencia de FA significativo e incluso independiente de otras variables con asociación conocida con el desarrollo de FA (como el tamaño de la aurícula izquierda, la masa ventricular izquierda y la fracción de acortamiento³²⁷. En este mismo sentido, un trabajo realizado por Doi y col³³³. muestra que el incremento de la rigidez aórtica medido por el índice de aumento radial se asocia de forma independiente con un incremento de la prevalencia de la FA paroxística³³³.

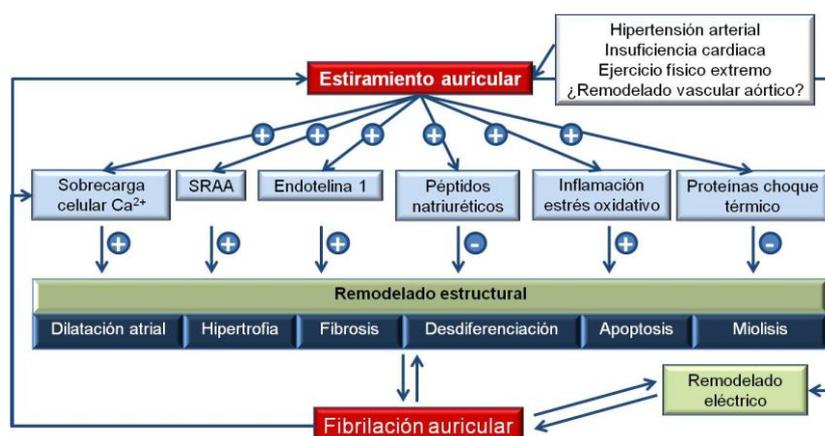


Figura 66. Distensión auricular y remodelado estructural atrial: Mecanismos. Papel del remodelado vascular aórtico

En acuerdo a esta teoría, en el análisis realizado sobre los enfermos incluidos en el presente estudio, se observó una ligera correlación positiva estadísticamente significativa entre el diámetro de la raíz aórtica y la masa ventricular izquierda ($r= 0,18$, $p= 0,001$) y el

diámetro auricular izquierdo ($r= 0,144$, $p: 0,03$) y una tendencia a la significación con área auricular izquierda ($r: 0,12$, $p: 0,07$). Además, la raíz aórtica de los enfermos con hipertrofia ventricular izquierda ecocardiográfica fue significativamente mayor ($32,1 \pm 5,8$ vs. $30,0 \pm 5,6$; $p: 0,02$).

Así pues, tal y como se ha descrito, los ventrículos de los pacientes con diámetros aórticos mayores pudieran estar bajo una mayor sobrecarga vascular que generaría el aumento de la masa ventricular izquierda, favoreciendo la existencia de un ventrículo izquierdo más hipertrófico, por tanto menos distensible, que condicionaría un aumento de presiones de llenado ventriculares. Esto promovería la distensión y la dilatación de la aurícula izquierda y con ello el desarrollo de la FA.

Por otra parte, aquellos pacientes con una válvula aórtica esclerosada presentaron valores significativamente mayores de la raíz aórtica ($32,9 \pm 5,6$ vs. $29,5 \pm 5,3$; $p: 0,00$). Este hecho pudiera reflejar la coexistencia de un remodelado tanto a nivel valvular como vascular que se asociara, al mismo tiempo, a cambios estructurales atriales favorecedores del inicio y desarrollo arrítmico.

- b) El remodelado vascular aórtico se ha relacionado con mecanismos fisiopatológicos celulares, enzimáticos y moleculares, entre los que se han descrito los niveles elevados de metaloproteinasa 2 tipo 1, angiotensina II, TGF beta e ICA-1. Es conocido el papel crítico que estos mediadores representan en la génesis y la promoción, no sólo del remodelado vascular, sino también de la aterosclerosis, la inflamación vascular y el estrés oxidativo. Así, muchos de estos mismos factores que subyacen en las alteraciones estructurales y funcionales de las capas íntima y media asociadas al remodelado vascular y, en consecuencia, al aumento del diámetro de la raíz

aórtica, están también implicados en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y, en concreto, de la FA.

De este modo, Lantelme y col.³³⁴ comprueban que, en pacientes hipertensos, raíces aórticas más rígidas se asocian a aurículas izquierdas de mayor tamaño de forma independiente a los cambios estructurales y funcionales que supondría una sobrecarga hemodinámica ventricular izquierda, es decir, con independencia de las dimensiones ventriculares, de los grosores del septo interventricular y de la pared posterior y del NT-proBNP, este último como marcador sérico de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Este grupo investigador considera que la participación de las metaloproteinasas de la matriz extracelular, las integrinas o la actividad inflamatoria en ambos remodelados, auricular y arterial, podría justificar que aortas más rígidas se asociaran a un mayor remodelado atrial determinado por el aumento de las dimensiones de la aurícula.

En el estudio que se discute, tampoco se encontró una correlación significativa entre el tamaño aórtico y los valores de NT-proBNP ($r= 0,128$, $p= 0,061$). Por ello, se considera que, además de la repercusión hemodinámica que tendría una raíz aórtica remodelada sobre el ventrículo izquierdo (primera teoría fisiopatológica), de acuerdo con Lantelme y col, deben existir otros factores influyentes en la asociación encontrada entre el tamaño de la raíz aórtica y formas de FA más persistentes.³³⁴

7.2.3. Raíz aórtica y recurrencia arrítmica.

El estudio analizado establece que dimensiones mayores de la raíz aórtica se asocian con un mayor riesgo de recurrencia arrítmica en el

seguimiento. Asimismo la existencia de una raíz aórtica igual o mayor de 31mm se comporta como factor predictor de recaída arrítmica independiente de otras variables y permite la identificación de aquellos pacientes en los que, probablemente, se debería aplicar una estrategia más agresiva para mantener el ritmo sinusal.

El estudio publicado por Ma *et al.*²⁸⁵, al que ya se ha hecho referencia, describe la existencia de una relación positiva del tamaño de la raíz aórtica con el grosor del septo interventricular y el de la pared posterior, con la masa ventricular izquierda y con el tamaño de la aurícula izquierda, siendo todos ellos factores relacionados con un mayor riesgo de recurrencia tras la recuperación del ritmo normal.

Los datos obtenidos en el presente estudio concuerdan con este grupo de investigación, encontrando una correlación positiva entre las dimensiones de la raíz aórtica y la masa ventricular ($r: 0,178$; $p= 0,061$) aunque sin alcanzar la significación estadística probablemente por el número de individuos incluidos.

Además, los pacientes de edad igual o superior a los 75 años ($31 \pm 6,0$ vs. $29,2 \pm 5,2$, $p= 0,041$), con FA persistente ($31,9 \pm 5,3$ vs. $29,4 \pm 6,3$, $p= 0,013$), bajo tratamiento diurético ($32,2 \pm 6,5$ vs. $30,4 \pm 5,5$, $p= 0,09$) o con una válvula aórtica esclerosada ($32,8 \pm 6,1$ vs. $29,1 \pm 6,1$, $p= 0,000$) presentaron dimensiones aórticas mayores. Estos factores han sido relacionados con un mayor grado remodelado auricular y por tanto con mayor riesgo de recurrencia arrítmica.

Existen varios estudios en la literatura que muestran que un aumento de la rigidez aórtica se relaciona con una mayor rigidez ventricular y por tanto con disfunción diastólica.³³⁵⁻³³⁷

Se establece como hipótesis principal que una raíz aórtica remodelada y por tanto más rígida, se relacione con cambios en la geometría y la estructura ventricular izquierda, como la existencia de hipertrofia ventricular que condicionara la disfunción diastólica y el aumento de las presiones de llenado ventriculares y, con ello, el remodelado de la

aurícula izquierda facilitando la recurrencia arrítmica, tal y como se ha expuesto de forma exhaustiva previamente.

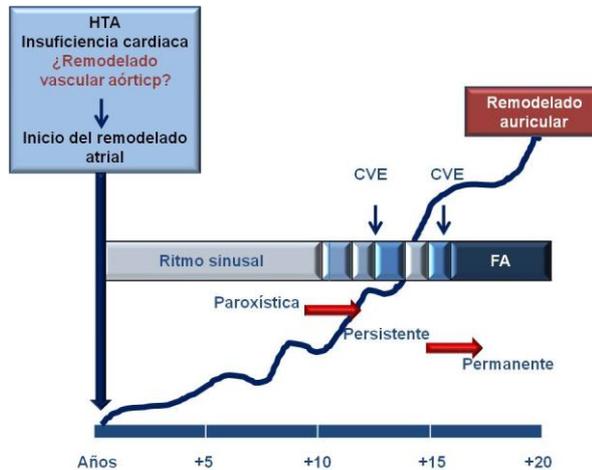


Figura 67. Remodelado vascular aórtico como factor influyente en el sustrato auricular.

Sin embargo, el hecho de que no se hayan encontrado diferencias significativas en los valores de NT-proBNP en función de la dimensión aórtica y que la raíz aórtica se comporte como factor predictor de recurrencia de FA independientemente de las dimensiones auriculares, hace presuponer la existencia de otros factores influyentes (inflamación, aterosclerosis, sistema renina angiotensina aldosterona...) en el riesgo de recaída tras la recuperación del ritmo sinusal en estos enfermos. Serán necesarios nuevos estudios para poder esclarecer estas cuestiones.

Implicaciones clínicas

Nuestro estudio tiene relevantes implicaciones clínicas al identificar dos parámetros ecocardiográficos: la esclerosis aórtica y la dimensión de la raíz aórtica, como importantes herramientas para estimar la probabilidad de recurrencia de FA en la población de pacientes sin cardiopatía estructural y en ritmo sinusal tras una cardioversión.

Se obtuvieron marcadas diferencias en la probabilidad de recurrencia arrítmica entre los pacientes con un válvula aórtica morfológica y funcionalmente normal y una raíz aórtica menor de 31mm, en los que la tasa de recidiva arrítmica fue del 27%, y aquellos otros que presentaban una válvula aórtica esclerosada y una raíz aórtica igual o superior a 31mm, en los que la tasa de recaída de FA anual sobrepasó el 80%.

El poder disponer de parámetros ecocardiográficos, de sencilla valoración y cuantificación, que permitan estimar el riesgo de recurrencia de la FA, puede ser útil a los efectos de identificar a los pacientes afectados con alto riesgo de recaída arrítmica y, a su vez, discriminarlos de aquellos otros en que dicho riesgo es inferior; permitiendo, de este modo, aplicar el tratamiento adecuado a cada uno de ellos, limitando los potenciales efectos secundarios en aquellos pacientes que no requieren un especial tratamiento agresivo. Además, de este modo, en enfermos con una válvula aórtica esclerosada junto con una raíz aórtica igual o mayor a 31mm podría ser conveniente una estrategia de control del ritmo más intensiva, con el uso de fármacos antiarrítmicos o, incluso, como primera opción terapéutica, la indicación de un estudio electrofisiológico con objeto de proceder a la ablación de las venas pulmonares y los focos ectópicos atriales.

Dado que la esclerosis aórtica se ha asociado a un pronóstico adverso, es probable que en parte sea debido a su relación con el desarrollo de FA, entidad asociada a una importante morbimortalidad.

8.LIMITACIONES

El presente estudio muestra los condicionantes y limitaciones que se exponen a continuación:

1. Tamaño muestral

El tamaño muestral podría afectar a la potencia estadística de los hallazgos del estudio.

2. El modo de objetivar la recurrencia arrítmica, clínica o electrocardiográficamente.

En este trabajo se determinó que un paciente había presentado un evento al referir sintomatología, al evidenciarse una recurrencia electrocardiográfica en las consultas de seguimiento o al constatarse la presencia de FA en los resultados del holter de 24 horas. La recurrencia arrítmica se relaciona directamente con el modo empleado para su objetivación. Una monitorización electrocardiográfica más intensa en el tiempo podría permitir identificar un mayor número de recaídas ³³⁸. En este estudio no se realizaron monitorizaciones de una duración continuada superior a 24 horas.

3. Técnica de medición de la raíz aórtica.

La medida del diámetro de la raíz aórtica mediante el uso de una única dimensión obtenida a nivel de senos de Valsalva puede no reflejar, en todos los casos, exactamente las dimensiones de la raíz aórtica. Una evaluación más completa, determinando el tamaño de la raíz aórtica en sus diferentes niveles o con el uso de otras técnicas de imágenes tridimensionales, pudiera representar de un modo más exacto y fiable la verdadera dimensión de la raíz aórtica.

4. Evaluación de la esclerosis aórtica.

La identificación visual cualitativa de la existencia de una válvula aórtica esclerosada es el modo más frecuentemente utilizado en la práctica clínica ecocardiográfica. Su subjetividad puede afectar a la reproducibilidad de los resultados. La utilización de métodos digitalizados de detección, como el “*aortic valve Backscatter*”, hubiera permitido una valoración más objetiva de la morfología valvular aórtica evitando sesgos de vinculados a la subjetividad de la medida.

5. Medida de la función diastólica.

La realización del estudio ecocardiográfico tras la recuperación del ritmo sinusal no permitió disponer de una correcta valoración de la función diastólica. En el momento de realización de esta prueba pudiera existir cierto aturdimiento atrial con disfunción mecánica de la aurícula izquierda que condicionaría cambios en la magnitud de la onda A de llenado mitral, impidiendo la evaluación adecuada de la función diastólica.

6. Medida de la rigidez vascular aórtica.

El aumento de la rigidez vascular aórtica se asocia al incremento de la deformación y el subsiguiente incremento de sus dimensiones, como consecuencia del despliegue y estiramiento de las fibras de colágeno a medida que se deforma los tejidos³³⁹. El haber dispuesto de algún parámetro de medida de la rigidez aórtica como la velocidad de la onda de pulso podría haber aportado una información complementaria relevante.

9. CONCLUSIONES

1. Más de la mitad de los pacientes presentan recurrencia de fibrilación auricular en el primer año después de recuperar el ritmo sinusal.
2. En más de la mitad de esta población de individuos con fibrilación auricular la válvula aórtica está esclerosada. Este porcentaje es significativamente superior en aquellos con formas permanentes respecto a las persistentes o paroxísticas.
3. La esclerosis valvular aórtica se comporta como un predictor independiente de recurrencia.
4. La raíz aórtica de los sujetos con formas de fibrilación auricular paroxísticas es significativamente menor en relación con las formas persistentes o permanentes.
5. La raíz aórtica de los pacientes con recurrencia arrítmica es significativamente mayor que la de aquellos enfermos que mantienen el ritmo sinusal en el seguimiento.
6. Los pacientes con una raíz aórtica igual o mayor 31mm, con independencia del tamaño de la aurícula izquierda, presentaron una mayor tasa de recurrencia arrítmica anual y un tiempo medio de recidiva menor que aquellos enfermos con una dimensión de la raíz aórtica menor de 31mm.
7. La esclerosis aórtica, raíz aórtica igual o mayor de 31mm, el área auricular izquierda, niveles séricos superiores de NT-proBNP y la presencia de una deflexión terminal negativa en V1 con una duración mayor de 40mseg y una amplitud de 0,1mV son factores predictores independientes de recurrencia. El uso de fármacos antiarrítmicos se comporta como un factor protector de la recaída arrítmica.
8. La presencia de esclerosis aórtica y/o de una raíz aórtica igual o mayor de 31mm permite una mejor identificación de los pacientes con riesgo de

recurrencia arrítmica. Aquellos individuos con ambas variables presentan tasas de recaída de fibrilación auricular mayores que los que sólo tienen una de ellas y, éstos a su vez, superiores respecto a los que carecen de ambas.

10. RESUMEN

La recurrencia arrítmica tras la cardioversión es un hecho frecuente a pesar del empleo de fármacos antiarrítmicos, que no son siempre inocuos y pueden asociar efectos adversos. En consecuencia, en pacientes candidatos a una estrategia de control de ritmo, resulta relevante la identificación de nuevos factores predictivos de recurrencia que permitan la estratificación precisa del riesgo de recidiva, al objeto de individualizar el uso tales fármacos.

La esclerosis aórtica se relaciona con una sobrecarga hemodinámica ventricular que favorece la hipertrofia y el deterioro de la función diastólica del ventrículo izquierdo y, en consecuencia, el aumento de las presiones de llenado telediastólicas, provocando la distensión de la aurícula izquierda y dando lugar al desarrollo de un sustrato arritmogénico propicio para el desencadenamiento y el mantenimiento de la FA.

Por otro lado, el remodelado vascular aórtico es un proceso dinámico de respuesta compensadora a un cambio de la carga hemodinámica aórtica. Esta sobrecarga hemodinámica puede repercutir en las cavidades cardiacas favoreciendo, a su vez, el inicio y la perpetuación arrítmicos. De este modo, la presencia de un remodelado vascular a nivel de la raíz aórtica, determinado por las dimensiones de la raíz aórtica, se propone como marcador de riesgo de FA y de recurrencia arrítmica.

Con objeto de conocer la existencia, en ausencia de cardiopatía estructural, de una relación independiente entre la esclerosis aórtica y el diámetro de la raíz aórtica y la recurrencia posterior de la arritmia, se diseñó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron, consecutivamente, 225 pacientes con FA procedentes del Hospital Universitario de Salamanca. De ellos 146 recuperaron el ritmo sinusal tras un episodio de FA de reciente comienzo (paroxística: 27% y persistente: 38%) y el resto mantuvieron una FA permanente (35%). Se realizó un seguimiento durante un año, monitorizando a los enfermos clínica y electrocardiográficamente.

La tasa de recaída anual fue del 58%. La esclerosis aórtica, una raíz aórtica ≥ 31 mm, el área auricular izquierda, la DTNV1 y el tercer tercil del NT-

proBNP fueron factores predictivos independientes de recurrencia arrítmica; mientras que el uso de FAA se comportó como factor protector.

En consecuencia, la consideración de la presencia de esclerosis aórtica y/o de una raíz aórtica ≥ 31 mm, ambos parámetros ecocardiográficos, fácilmente obtenibles, y con un valor predictivo aditivo, permite una mejor identificación de los pacientes con un riesgo de recidiva superior y, por tanto, que mayor beneficio obtuvieran de una intensa estrategia terapéutica de control del ritmo.

11. ANEXO

Morfología de la onda P y recurrencia tras cardioversión de FA aislada. Ana Martín García, Javier Jiménez-Candil, Jesús Hernández, Agustín Martín García, Francisco Martín Herrero y Cándido Martín Luengo. *Rev Esp Cardiol.* 290 2012;65(3):288–298

Morfología de la onda P y recurrencia tras cardioversión de fibrilación auricular aislada

P Wave Morphology and Recurrence After Cardioversion of Lone Atrial Fibrillation

Sra. Editora:

Un 30-60% de los pacientes sometidos a cardioversión de fibrilación auricular (FA) sufre una recurrencia (R-FA) a medio plazo¹. Entre las variables asociadas a R-FA, la dilatación de la aurícula izquierda (AI)^{2,3} probablemente sea la más reconocida. Sin embargo, hay poca información referente a la capacidad de la morfología de la onda P para predecir la probabilidad de R-FA. La onda P refleja la despolarización eléctrica auricular y, cuando es bifásica en la derivación precordial V1, la porción negativa terminal representa la activación eléctrica de la AI⁴, por lo que, cuando está aumentada de magnitud, se asocia a incremento de volumen de AI, retraso en la conducción o ambos. Nuestro objetivo es determinar

si la presencia de una deflexión terminal negativa de la onda P en V1 de duración ≥ 40 ms y $\geq 0,1$ mV (DTNV1) permite discriminar a los pacientes con mayor riesgo de R-FA tras cardioversión de FA aislada de reciente comienzo (fig. 1).

Entre enero de 2006 y marzo de 2007, analizamos de forma prospectiva a 146 pacientes consecutivos con FA aislada de reciente comienzo (< 48 h) revertida a ritmo sinusal (RS) en nuestro centro: en 61 pacientes (42%) la FA finalizó espontáneamente, mientras que en 85 (58%) requirió cardioversión eléctrica (n = 38) o farmacológica (n = 47). Ningún paciente tenía disfunción ventricular ni cardiopatía valvular significativa. La tabla 1 recoge las características basales de nuestra población. Se realizó seguimiento durante un año. Se definió como R-FA la recurrencia clínica (percepción de pulso arritmico durante más 1 min) o electrocardiográfica de la FA en las visitas programadas o en las adicionales durante el seguimiento.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS/PC 17 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Las variables continuas con distribución normal se describen como

Tabla 1
Análisis univariable de los predictores de recurrencia de fibrilación auricular (*log rank test*)

Variable	Valor población total, n (%)	R-FA, % ^a	Log rank (χ^2)	p
Edad > 75 años	40 (27)	40 frente a 56	0,43	0,51
Varones	93 (53)	56 frente a 59	0,11	0,74
Hipertensión	90 (61)	57 frente a 57	0	1
Diabetes mellitus	21 (14)	52 frente a 58	0,62	0,43
FA persistente	85 (58)	59 frente a 56	1,16	0,28
Tratamiento con fármacos antiarrítmicos ^b	56 (38)	50 frente a 62	1,51	0,22
IECA/ARA-II	77 (53)	55 frente a 61	1,54	0,22
Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min	18 (12)	78 frente a 55	6,92	0,01
Área AI ≥ 20 cm ²	85 (54)	65 frente a 48	6,8	0,01
DTNV1	65 (44)	72 frente a 46	11,55	0,001

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II; DTNV1: deflexión terminal negativa de la onda P en V1 ≥ 40 ms y $\geq 0,1$ mV; FA: fibrilación auricular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; R-FA: recurrencia de fibrilación auricular.

^a Porcentaje de pacientes con recurrencia de FA tras cardioversión; variable presente frente a variable ausente.

^b Veintiocho pacientes estaban en tratamiento con amiodarona y 28 con flecaínida.

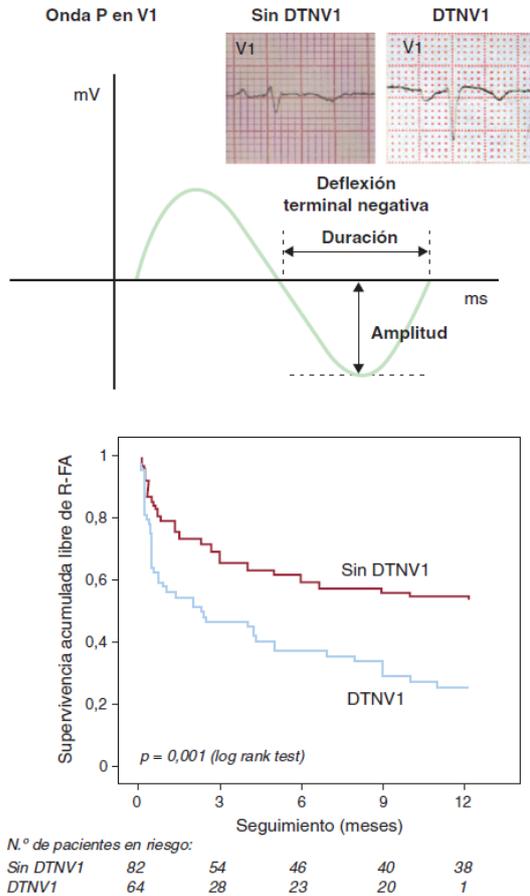


Figura 1. Arriba: esquema de la medición de la deflexión terminal negativa de la onda P en V1. Abajo: recurrencia de fibrilación auricular tras cardioversión. Curvas de Kaplan-Meier. DTNV1: deflexión terminal negativa de la onda P en V1 ≥ 40 ms y $\geq 0,1$ mV; R-FA: recurrencia de fibrilación auricular.

media \pm desviación estándar, las variables continuas sin distribución normal se expresan como mediana [intervalo intercuartílico] y las variables categóricas, por el número absoluto y porcentaje. La comparación entre variables normales se realizó mediante el test de la t de Student; entre variables continuas no normales, con el test de la U de Mann-Whitney, y entre variables categóricas, por el test de la χ^2 . Para el análisis univariable de supervivencia, se utilizó el método de los rangos logarítmicos. La determinación de los predictores independientes de R-FA en el seguimiento se llevó a cabo mediante un análisis de regresión de Cox, en el que se incluyeron las siguientes variables: edad > 75 años, sexo masculino, hipertensión, diabetes mellitus, FA persistente, tratamiento con fármacos antiarrítmicos tipo Ic o III (FFAA), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II, aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, área de AI en el plano apical de cuatro cámaras (cm^2) y DTNV1. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Finalizado el seguimiento de 1 año, 84 pacientes (58%) presentaron una R-FA. La tabla 1 muestra la relación entre diferentes variables y la frecuencia de R-FA. En total, 65 pacientes (46%) presentaban una DTNV1 tras la recuperación del RS, y la

DTNV1 fue significativamente más prevalente en pacientes con FA persistente (el 52 frente al 34%; $p = 0,044$). La R-FA fue más frecuente en los pacientes con DTNV1 (el 73 frente al 46% ($p = 0,001$)) (fig. 1). En un análisis de regresión de Cox, los predictores independientes de R-FA fueron: DTNV1 (*odds ratio* [OR] = 1,9; $p = 0,007$), área de AI (OR = 1,1; $p < 0,001$) y tratamiento con FFAA (OR = 0,52; $p = 0,013$). DTNV1 se asoció a una mayor incidencia de R-FA tanto en pacientes con AI no dilatada (el 64 frente al 39%; p no ajustada = 0,02) como en pacientes con un área de AI ≥ 20 cm^2 (el 77 frente al 53%; p no ajustada = 0,04).

Este trabajo pone de manifiesto que en pacientes sin cardiopatía estructural la presencia de una DTNV1 se asocia de forma independiente a un incremento en el riesgo de R-FA en el primer año tras una cardioversión a RS. La ralentización de la conducción eléctrica auricular, la sobrecarga de presión y/o volumen de la AI y las alteraciones estructurales (como dilatación o hipertrofia) son causas del aumento de la magnitud de la deflexión terminal de la onda P en V1^{5,6}. Estos factores, que se han relacionado con el desarrollo de cambios en las características histológicas y electrofisiológicas de la AI⁵, en consecuencia, podrían favorecer la R-FA tras la recuperación del RS. Se asume que en pacientes con FA las alteraciones eléctricas preceden a las anatómicas. Así, aunque hemos observado en nuestra serie que la DTNV1 tiende a ser más frecuente en pacientes con AI dilatada, el carácter independiente del tamaño auricular de la asociación entre DTNV1 y R-FA podría significar que la primera define una situación de retraso en la conducción auricular relativamente precoz, previa en ocasiones a la dilatación de AI.

No obstante, consideramos que, dado el tipo de seguimiento, sin largos periodos de monitorización electrocardiográfica, podría haberse subestimado la R-FA, puesto que un número no apreciable de recurrencias son asintomáticas. Finalmente, aunque en todos los casos la FA tenía una duración inferior a 48 h, no se ha incluido en el análisis estadístico su duración ni la carga arrítmica previa, que podrían aportar información adicional.

Ana Martín García, Javier Jiménez-Candil*, Jesús Hernández, Agustín Martín García, Francisco Martín Herrero y Cándido Martín Luengo

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario, Salamanca, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: jimenezcandil@secardiologia.es
(J. Jiménez-Candil).

On-line el 30 de julio de 2011

BIBLIOGRAFÍA

- Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugada J, De Kam PJ, Gosselink AT, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. Arch Intern Med. 1996;156:2585-92.
- Arriagada G, Berruezo A, Mont L, Tamborero D, Molina I, Coll-Vinent B, et al. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation. Europace. 2008;10:9-14.
- Ortiz de Murúa JA, Ávila MC, Ochoa C, De la Fuente L, Moreno de Vega JC, Del Campo F, et al. Factores predictores independientes del éxito agudo y al año de la cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular crónica. Rev Esp Cardiol. 2001;54:958-64.
- Miller HI, Spertus L. P wave changes reflecting atrial morphology. Dis Chest. 1964;46:578-91.
- Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. Am J Cardiol. 1977;39:967-71.
- Sumnick AI, Soloff LA. Posterior rotation of the atrial vector. An electrocardiographic sign of left ventricular failure. Circulation. 1962;26:913-6.

doi: 10.1016/j.recesp.2011.04.023

WCC 2012, Dubai, abril 2012. Atrial fibrillation (AF)**WCC12-ABS-2429. Accepted like oral presentation.****Aortic sclerosis is a predictor of AF recurrence after sinus rhythm restoration in patients without significant structural heart disease.**

A. Martín-García^{1,*}, J. Jiménez Candil¹, M. Gallego-Delgado¹, A. C. Martín-García¹, F. Martín-Herrero¹, A. Arribas-Jiménez¹, F. Nieto-Ballesteros¹, J. C. Rama-Merchán¹, R. López¹, C. Martín-Luengo¹

¹CARDIOLOGY, UNIVERSITY HOSPITAL OF SALAMANCA, SALAMANCA, Spain

Introduction: In patients with atrial fibrillation (AF), the arrhythmia recurrence is very frequent after sinus rhythm (SR) recovery (SR-r). On the other hand, although aortic sclerosis (AS) is associated with an increased risk of cardiovascular events, no information is available regarding the relationship between AS and AF. We hypothesized that the presence of AS, as a potential marker of left atrium (LA) remodeling, would be associated with an increased risk of AF recurrence (AF-r).

Objectives: To analyze the relationship between aortic sclerosis and the occurrence of AF-r.

Methods: We prospectively studied 146 consecutive patients (age >75: 27%; hypertension: 61%; LA area ≥ 20 cm²: 54%) with lone AF (paroxysmal: 42%; persistent: 58%) who were followed-up for one year after SR-r. The follow-up protocol included a daily patient pulse monitoring, a weekly medical visit and a monthly 24 hours Holter ECG recording. AS was defined by focal areas of increased echogenicity and thickening of the aortic-valve leaflets without restriction of leaflet motion (velocity across the aortic valve < 2.5 m per second). Lone AF was defined by LVEF >50%, no left ventricular hypertrophy and no significant valvular disease. AF recurrence was defined as any AF of duration of at least 1 minute.

Results: We identified 69 patients (46%) with AS. AS was more frequent in patients ≥ 75 years vs. <75 (69% vs. 47%; $p=0.002$), in hypertension (64% vs. 36%; $p<0.001$), in paroxysmal vs. persistent AF (67% vs. 47%; $p=0.01$) but similar in LA ≥ 20 cm² vs. LA <20 cm² (52% vs. 42%; $p=0.3$).

The cumulative incidence of AF recurrence was 58%. AF recurrence was higher in patients with AS (75% vs. 43%; $p<0.001$, log rank test) Figure1. After adjusting for age, risk factors, co-morbidities, LA size, medical

treatment and clinical pattern of AF (Cox-regression analysis), AS was found the only independent predictor of AF-r (hazard ratio= 2.9; 95% confidence interval: 1.6-5.2; $p < 0.001$). AS was associated with a higher incidence of recurrence in patients with non-dilated LA (63% vs. 39%; non-adjusted $p = 0.08$) as well as in those with a LA area $> 20 \text{ cm}^2$ (72% vs. 42%; non-adjusted $p = 0.003$).

Image/graph I:

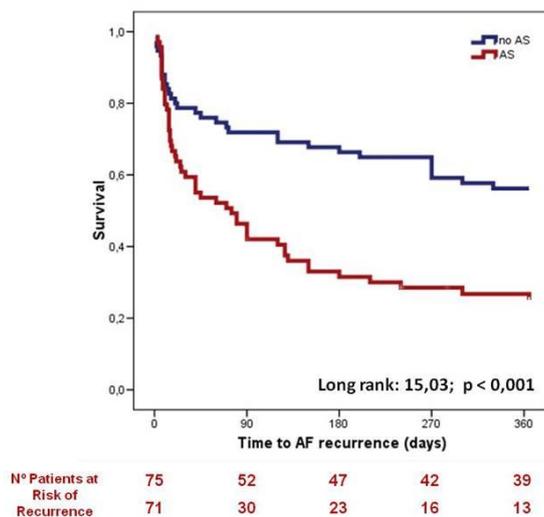


Figure 1. Kaplan Meier Survival Curve: AF-Recurrence after sinus rhythm restoration. AS: aortic sclerosis

Conclusion: In patients with lone AF, AS is independently associated with an increased risk of recurrence after SR-r.

Disclosure of Interest: None Declared

ABSTRACT P1080. EUROPACE 2011. Madrid.

Relationship between the morphology of P wave and the recurrence of atrial fibrillation after sinus rhythm recovery. Europace Journal (2011) 13 (3), Abstract P1080.

Authors: J. Jimenez-Candil¹, A. Martin¹, J. Hernandez¹, F. Martin¹, M. Gallego¹, C. Martin-Luengo¹, ¹University Hospital of Salamanca - Salamanca - Spain,

Topic(s): Clinical and epidemiological aspects.

Citation: Europace Journal (2011) 13 (3), Abstract P1080

In atrial fibrillation (AF) patients, the arrhythmia recurrence is a very frequent event after sinus rhythm (SR) recovery (SR-r). On the other hand, the terminal negative deflection of P wave in V1 of duration ≥ 40 ms and voltage ≥ 0.1 mV (TNDV1) reflects the electrical activation of the left atrium (LA) and, in AF patients, it could be related to the atrial electrical remodeling.

Objective: To determine the relationship between TNDV1 objectified after SR-r and the probability of AF recurrence in the mid-term.

Methods: We prospectively studied 146 patients (age >75 : 27%; hypertension: 61%; LA area > 20 cm²: 54%) with lone AF (paroxysmal: 42%; persistent: 58%). All patients were followed for one year after SR-r. We identified in 46% of them a TNDV1. TNDV1 was more frequent in persistent vs. paroxysmal AF: 52% vs. 34% ($p=0.04$), and in LA >20 cm²: 51% vs. 36% ($p=0.09$). The presence of TNDV1 was determined in the first electrocardiogram obtained immediately after SR-r. AF recurrence was defined as any AF of duration of at least 1 minute.

Results: The cumulative incidence of AF recurrence was 58%. AF recurrence was higher in patients with a TNDV1 (73% vs. 46%; $p=0.001$, log rank test), LA >20 cm² (65% vs. 48%; $p=0.01$) and creatinine clearance (CC) <60 ml/min (75% vs. 58%; $p=0.01$). After adjusting for age, risk factors, co-morbidities, LA size, CC, medical treatment and clinical pattern of AF (Cox-regression analysis), a TNDV1 remained as an independent predictor of recurrence (hazard ratio= 2; 95% confidence interval: 1.2-3.1; $p=0.004$), together with a LA >20 cm² (hazard ratio=1.7; $p=0.03$) and a CC <60 ml/min (hazard ratio=4; $p<0.001$). TNDV1 was associated with a higher incidence of recurrence in patients with non-dilated LA (64% vs. 39%; non-adjusted $p=0.02$) as well as in those with a LA area >20 cm² (77% vs. 53%; non-adjusted $p=0.04$).

Conclusions: Since the TNDV1 could be a marker of atrial electrical remodeling, it appears as an independent predictor of recurrence after SR-r.

ABSTRACT SEC 2011. Presentado como minicomunicación oral. Sábado 21 de Octubre de 2011. Maspalomas. Rev. Esp Cardiol. 2011; 64 Supl 3

LA ESCLEROSIS VALVULAR AÓRTICA ES UN PREDICTOR DE RECURRENCIA TRAS CARDIOVERSIÓN DE FA AISLADA

Ana Martín García¹, Javier Jiménez Candil¹, Francisco Martín Herrero¹, Teresa Cano Mozo¹, Jesús Hernández Hernández¹ y Cándido Martín Luengo¹, del ¹Hospital Clínico Universitario, Salamanca

La recurrencia de FA (R-FA) es un hecho común tras la recuperación espontánea o por cardioversión (CV) del ritmo sinusal (RS). Puesto que la esclerosis valvular aórtica (EA) es un marcador de riesgo cardiovascular, podría asociarse también a una mayor propensión a R-FA.

Métodos: Estudio observacional y prospectivo en el que se analizaron 146 pacientes (edad >75: 27%; HTA: 61%; área de AI >20 cm²: 54%) que fueron atendidos consecutivamente en nuestro centro por FA aislada (caracterizada por una FEVI>50%; ausencia de hipertrofia ventricular y de anomalías valvulares) de < 48 horas (paroxística: 42%; persistente: 58%) que recuperaron el RS. Se realizó un seguimiento de 1 año, que incluyó monitorización diaria del pulso, visita médica semanal y holter de 24 horas mensual. EA se definió por la presencia de engrosamiento y calcificación valvular aórtica sin repercusión hemodinámica (velocidad máxima transvalvular <2 m/s). Consideramos R-FA a cualquier FA de duración igual o superior a 1 minuto.

Resultados: R-FA ocurrió en 69 pacientes (P) (46%). EA fue más frecuente en P con ≥75 años (69% vs. 47%; p=0.002), en HTA (64% vs. 36%; p<0.001), y en FA paroxística (vs. persistente): (67% vs. 47%; p=0.01), pero similar en AI con ≥20 cm² vs. <20 cm² (52% vs. 42%; p=0.3). La incidencia acumulada de R-FA fue 58%, siendo mayor en P con EA (75% vs. 43%; p<0.001, test de los rangos logarítmicos). Tras ajustar por otras co-variables (edad, FRCV, área de AI, tipo de FA, tratamiento farmacológico), EA apareció como el único predictor independiente de R-FA (HR= 2.9; CI del 95%: 1.6-5.2; p<0.001). EA se asoció a una mayor frecuencia de R-FA tanto en P con AI no dilatada (63% vs. 39%; p no ajustada=0.08) como en aquellos con área de AI >20 cm² (72% vs. 42%; p no ajustada=0.003).

Conclusión: La EA es un marcador independiente de R-FA en P con FA aislada de <48 de evolución.



HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

ESTUDIO INTEGRAL DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR: DETECCIÓN DE FACTORES PREDISPONENTES DE RECURRENCIA Y DE PERSISTENCIA.

INTRODUCCIÓN.

Con esta hoja le invitamos a tomar parte en un estudio de investigación. La participación en el siguiente estudio es de carácter libre y puede ser abandonado en el momento que usted así lo decida.

OBJETIVO.

El estudio " Estudio integral de la Fibrilación Auricular: detección de factores predisponentes de recurrencia y de persistencia", (auspiciado por facultativos del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca) tiene como objetivo conocer los factores clínicos y analíticos implicados en la recurrencia o persistencia de la fibrilación auricular. Hemos considerado su participación en este estudio porque usted ha sido diagnosticado de una Fibrilación Auricular. Este estudio no pretende interferir en el tratamiento que su médico ha considerado mejor para usted.

BENEFICIOS ESPERADOS.

El conocer en detalle los factores implicados en la evolución de la fibrilación auricular puede permitir mejorar la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes que padecen una enfermedad similar a la suya.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se incluirán en el estudio pacientes con diferentes formas clínicas de fibrilación auricular. A través de sucesivas revisiones clínicas, analíticas, ecocardiográficas y electrocardiográficas, se pretende, durante un año, un estricto control para conocer cómo evoluciona esta arritmia, cómo responde al tratamiento y si es posible predecir su comportamiento. La duración prevista del seguimiento es de un año.

CONFIDENCIALIDAD.

Toda la información será estrictamente confidencial. La información recogida, se guardará y analizará en un programa informático sin conocimiento de su identidad. Todos los potenciales participantes recibirán el informe del examen cardiológico realizado independientemente de su inclusión posterior en el estudio.

Si precisa más información , por favor no dude en preguntar al
Dr. _____.



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

ESTUDIO INTEGRAL DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR: DETECCIÓN DE FACTORES PREDISPONENTES DE RECURRENCIA Y DE PERSISTENCIA.

Yo, _____
(nombre y apellidos del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He sido informado por _____
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha ____/____/____
(día) (mes) (año)

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, *et al.*. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1181-9.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, *et al.*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-420.
3. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995;311:1361-3.
4. Flegel KM. From delirium cordis to atrial fibrillation: historical development of a disease concept. *Ann Intern Med* 1995;122:867-73.
5. McMichael J. History of atrial fibrillation 1628-1819 Harvey - de Senac - Laennec. *Br Heart J* 1982;48:193-7.
6. Hanon S, Shapiro M, Schweitzer P. A troubled beginning: evolving concepts of an old arrhythmia. *J Electrocardiol* 2005;38:213-7.
7. Luederitz. In: Wiley-Blackwell, ed. *History of the disorders of cardiac rhythm* 3rd ed; 2002:336.
8. *Cushny AR EC. Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. Am J Med Sci* 1907;133.
9. Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J* 1909;2:1528-33.
10. 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;285:2370-5.
11. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131:790-5.
12. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, *et al.*. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
13. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
14. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. 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;113:359-64.
15. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17-40, ix.
16. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, *et al.*. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:616-24.

17. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
18. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
19. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998;51:674-81.
20. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.
21. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
22. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
23. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
25. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
26. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
27. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.
28. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
29. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
31. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and

symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.

32. Van den Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns HJ, Van Gelder IC, Gosselink AT, Lie KI. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart* 1997;77:309-13.

33. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D.

34. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European Heart Journal* 2008;29:2125-32.

35. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.

36. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-6.

37. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:721-30.

38. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.

39. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-6.

40. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.

41. Fox CS, Parise H, Vasan RS, et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173:291-4.

42. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *SPRINT and Thrombolytic Survey Groups*. *Circulation* 1998;97:965-70.

43. Kramer RJ, Zeldis SM, Hamby RI. Atrial fibrillation--a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease. *Br Heart J* 1982;47:606-8.

44. Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, et al. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation* 2009;119:606-18.
45. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1997;30:406-13.
46. Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000;140:878-85.
47. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1690-8.
48. Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;32:652-9.
49. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279-85.
50. Cecchi F, Olivetto I, Monterecci A, Santoro G, Dolaro A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1529-36.
51. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:421-34.
52. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:1061-73.
53. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J* 1995;129:799-808.
54. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:331-5.
55. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49.
56. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998;82:892-5.
57. Centurion OA, Shimizu A, Isomoto S, Konoe A. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff Parkinson-White syndrome: intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace* 2008;10:294-302.

58. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
59. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 1998;82:10N-7N.
60. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RD. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990;119:1069-76.
61. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:552-64.
62. Dublin S, French B, Glazer NL, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med* 2006;166:2322-8.
63. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489-95.
64. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555-62.
65. Piano MR, Rosenblum C, Solaro RJ, Schwertz D. Calcium sensitivity and the effect of the calcium sensitizing drug pimobendan in the alcoholic isolated rat atrium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:237-42.
66. Denison H, Jern S, Jagenburg R, Wendestam C, Wallerstedt S. Influence of increased adrenergic activity and magnesium depletion on cardiac rhythm in alcohol withdrawal. *Br Heart J* 1994;72:554-60.
67. Gould L, Reddy CV, Becker W, Oh KC, Kim SG. Electrophysiologic properties of alcohol in man. *J Electrocardiol* 1978;11:219-26.
68. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004;93:710-3.
69. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2009;11:11-7.
70. Elosua R, Arquer A, Mont L, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006;108:332-7.
71. Wolf L. Familial auricular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1943;229:396-7.
72. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
73. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, Yoerger DM, MacRae CA. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 2003;107:2880-3.
74. Oberti C, Wang L, Li L, et al. Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation

associated with sudden death and variable cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:3753-9.

75. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353-7.

76. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992;327:94-8.

77. Lainscak M, Dagres N, Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol* 2008;128:311-5.

78. Weber DM, Phillips JH, Jr. A re-evaluation of electrocardiographic changes accompanying acute pulmonary embolism. *Am J Med Sci* 1966;251:381-98.

79. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.

80. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.

81. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.

82. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Subclinical atherosclerosis and risk of atrial fibrillation: the rotterdam study. *Arch Intern Med* 2007;167:382-7.

83. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA* 1976;235:39-41.

84. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992;124:455-67.

85. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542-8.

86. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429-34.

87. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.

88. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136-49.

89. Toutouzas K, Synetos A, Drakopoulou M, et al. The role of inflammation in atrial fibrillation: a myth or a fact? *Am J Med Sci* 2009;338:494-9.

90. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative

atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II195-9.

91. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.

92. Mountantonakis SE, Ram R, Gillinov AM, Chung MK, Van Wagoner DR. P1-15: The role of T-cells as inflammatory mediators in perpetuation of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2006;3:S112.

93. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-82.

94. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:508-10.

95. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764-7.

96. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004;45:441-5.

97. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.

98. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.

99. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100-7.

100. Gersh BJ, Tsang TS, Seward JB. The changing epidemiology and natural history of nonvalvular atrial fibrillation: clinical implications. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2004;115:149-59; discussion59-60.

101. Anderson JL, Allen Maycock CA, Lappe DL, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1255-9.

102. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 2010;121:200-7.

103. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:200-4.

104. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2006;108:346-53.
105. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91:1303-5.
106. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Siogas K, Goudevenos JA. Variation of inflammatory indexes after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Is there an association with early recurrence rates? *Int J Clin Pract* 2005;59:881-5.
107. Masson S, Aleksova A, Favero C, et al. Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial. *Heart* 2010;96:1909-14.
108. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739-45.
109. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:403-11.
110. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
111. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-53.
112. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-6.
113. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:630-8.
114. Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:705-12.
115. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
116. Garrey W. Auricular fibrillation. 1924:215-50.
117. Engelmann. Ueber den Einfluss der Systole auf die motorische Leitung in der Herzkammer, mit Bemerkungen zur Theorie allorhythmischer Herzstörungen. . *Arch ges Physiol* 1896;62:543-566 1896.
118. H W. Ueber Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampher. *Zeitschr Exp Pathol Ther* 1906;3:182- 208.
119. Lewis T, Drury AN, Iliescu CC. A demonstration of circus movement in clinical fibrillation of the auricles. *Heart* 1921:361-79.

120. Garrey W. The nature of fibrillary contraction of the heart: its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 1914;33:397- 414.
121. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913;46:349-83.
122. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947;64:233-9.
123. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
124. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-16.
125. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
126. 1. Allesie M.A., 2. Lammers W.E.J.E.P. Bonke F.I.M., J. H. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* In: Zipes DP, Jalife J , editors Orlando, Grune and Stratton 1985:265-75.
127. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977;41:9-18.
128. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789-97.
129. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 2003;107:1816-21.
130. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479-85.
131. Alessi R, Nusynowitz M, Abildskov JA, Moe GK. Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol* 1958;194:406-10.
132. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res* 1974;8:647-55.
133. Hirose M, Leatmanorath Z, Laurita KR, Carlson MD. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1272-9.
134. Goldberger AL, Pavelec RS. Vagally-mediated atrial fibrillation in dogs: conversion with bretylium tosylate. *Int J Cardiol* 1986;13:47-55.
135. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal

- and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circ Res* 1987;60:942-51.
136. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
137. Savelieva I, Camm AJ. Silent atrial fibrillation--another Pandora's box. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:145-8.
138. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;8:943-9.
139. Veenhuizen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ* 2004;171:755-60.
140. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011;124:2264-74.
141. Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001;49:751-61.
142. Sun H, Leblanc N, Nattel S. Mechanisms of inactivation of L-type calcium channels in human atrial myocytes. *Am J Physiol* 1997;272:H1625-35.
143. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijsbouts S, Neuberger HR, Allessie M. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 2003;107:1433-9.
144. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-63.
145. van der Velden HM, van Kempen MJ, Wijffels MC, et al. Altered pattern of connexin40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:596-607.
146. Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, McCarthy EA, Pritchett EL. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2000;140:142-5.
147. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* 2004;68:568-72.
148. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-31.
149. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-78.
150. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-6.

151. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
152. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
153. 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;24:238-44.
154. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:193-7.
155. Gurevitz OT, Varadachari CJ, Ammash NM, et al. The effect of patient sex on recurrence of atrial fibrillation following successful direct current cardioversion. *Am Heart J* 2006;152:155 e9-13.
156. Duytschaever M, Haerynck F, Tavernier R, Jordaens L. Factors influencing long term persistence of sinus rhythm after a first electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:284-7.
157. Alt E, Ammer R, Lehmann G, et al. Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol. *Am Heart J* 1997;134:419-25.
158. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *Jama* 1992;267:3289-93.
159. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-41.
160. Lange HW, Herrmann-Lingen C. Depressive symptoms predict recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *J Psychosom Res* 2007;63:509-13.
161. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Lockett CR, Morton R, Henry WL. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 1989;63:1065-8.
162. Flugelman MY, Hasin Y, Katznelson N, Kriwisky M, Shefer A, Gotsman MS. Restoration and maintenance of sinus rhythm after mitral valve surgery for mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1984;54:617-9.
163. Kosior D, Szulc M, Piatkowski R, Rabczenko D, Torbicki A, Opolski G. Factors determining long-term maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Kardiologia Polonica* 2003;59:128-41; commentary 41.

164. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083-92.
165. Boos CJ, Lip GY. C-reactive protein and lone atrial fibrillation: potential confounders. *Am J Cardiol* 2006;98:991-2.
166. Boos CJ, Lip GY. The role of inflammation in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2005;59:870-2.
167. Boos CJ, Lip GY. Inflammation and atrial fibrillation: cause or effect? *Heart* 2008;94:133-4.
168. Boos CJ, Lip GY. Biomarkers in atrial fibrillation: further observations on biologic plausibility, cause and effect. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:189-90.
169. Lombardi F, Tundo F, Belletti S, Mantero A, Melzi D'eril G V. C-reactive protein but not atrial dysfunction predicts recurrences of atrial fibrillation after cardioversion in patients with preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:581-8.
170. Zarauza J, Rodriguez Lera MJ, Farinas Alvarez C, et al. [Relationship between C-reactive protein level and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:125-9.
171. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Tziakas D, Hotidis A, et al. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:659-61.
172. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77.
173. Kim SK, Pak HN, Park JH, et al. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace* 2009;11:1632-8.
174. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-54.
175. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:31-9.
176. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700-6.
177. Holmqvist F, Stridh M, Waktare JE, Sornmo L, Olsson SB, Meurling CJ. Atrial fibrillatory rate and sinus rhythm maintenance in patients undergoing cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:2201-7.
178. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.

179. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
180. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
181. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, et al. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:653-61.
182. Viswanathan K, Daniak SM, Salomone K, et al. Effect of cardioversion of atrial fibrillation on improvement in left ventricular performance. *Am J Cardiol* 2001;88:439-41.
183. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:617-23.
184. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570-3.
185. Alam M, Thorstrand C. Left ventricular function in patients with atrial fibrillation before and after cardioversion. *Am J Cardiol* 1992;69:694-6.
186. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993;72:560-6.
187. Sanders P, Morton JB, Morgan JG, et al. Reversal of atrial mechanical stunning after cardioversion of atrial arrhythmias: implications for the mechanisms of tachycardia-mediated atrial cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:1806-13.
188. Therkelsen SK, Groenning BA, Svendsen JH, Jensen GB. Atrial and ventricular volume and function evaluated by magnetic resonance imaging in patients with persistent atrial fibrillation before and after cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97:1213-9.
189. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Kamp O, et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm* 2005;2:19-24.
190. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
191. Hagens VE, Ranchar AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-7.

192. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1891-9.
193. Fenwick E, Marshall DA, Levy AR, Nichol G. Using and interpreting cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of management strategies for atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res* 2006;6:52.
194. Pietrasik A, Kosior DA, Niewada M, Opolski G, Latek M, Kaminski B. The cost comparison of rhythm and rate control strategies in persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;118:21-7.
195. Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, et al. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation--results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Eur Heart J* 2004;25:1542-9.
196. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of Dofetilide in the Treatment of Atrial Fibrillation-Flutter in Patients With Reduced Left Ventricular Function. *Circulation* 2001;104:292-6.
197. Camm AJ. Safety considerations in the pharmacological management of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2008;127:299-306.
198. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008;10:21-7.
199. Camm AJ, Savelieva I. New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: focus on dronedarone and vernakalant. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23:7-14.
200. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2355-61.
201. Vernakalant: RSD 1235, RSD-1235, RSD1235. *Drugs R D* 2007;8:259-65.
202. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343-5.
203. Ozaydin M, Varol E, Aslan SM, et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97:1490-3.
204. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828-35.
205. Frost L, Vestergaard P. n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:50-4.

206. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;107:1372-7.
207. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-8.
208. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
209. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
210. Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;364:928-38.
211. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9:335-79.
212. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:816-61.
213. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5.
214. Natale A, Raviele A, Arentz T, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560-80.
215. Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, et al. Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:452-7.
216. Macías Gallego A, Díaz-Infante E, García-Bolao I. Registro Español de Ablación con Catéter. X Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología

- y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2010). *Revista Española de Cardiología* 2011;64:1147-53.
217. Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 2010;31:1344-56.
218. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
219. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.
220. Arya A, Hindricks G, Sommer P, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010;12:173-80.
221. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:668-72.
222. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, et al. Obstructive sleep apnoea risk profile and the risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Europace* 2009;11:100-5.
223. Chilukuri K, Dalal D, Gadrey S, et al. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:521-5.
224. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, et al. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:788-95.
225. Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:692-7.
226. Wong CX, Abed HS, Molaei P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745-51.
227. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1758-67.
228. Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L, et al. Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:807-11.
229. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:2345-7.

230. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Aortic valve sclerosis, hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension: a LIFE substudy. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:421-.
231. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* 2011;124:1783-91.
232. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
233. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220-5.
234. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:827-34.
235. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol* 1999;83:599-600, A8.
236. Otto CM. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:176-8.
237. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *New England Journal of Medicine* 1999;341:142-7.
238. Gharacholou SM, Karon BL, Shub C, Pellikka PA. Aortic Valve Sclerosis and Clinical Outcomes: Moving Toward a Definition. *The American Journal of Medicine* 2011;124:103-10.
239. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23; quiz 101-2.
240. Hsu SY, Hsieh IC, Chang SH, Wen MS, Hung KC. Aortic valve sclerosis is an echocardiographic indicator of significant coronary disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Int J Clin Pract* 2005;59:72-7.
241. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 2005;95:132-6.
242. Tolstrup K, Crawford MH, Roldan CA. Morphologic characteristics of aortic valve sclerosis by transesophageal echocardiography: importance for the prediction of coronary artery disease. *Cardiology* 2002;98:154-8.
243. Chan KL. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:593-9.

244. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994;15:865-70.
245. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001;104:1927-32.
246. Adler Y, Levinger U, Koren A, et al. Relation of nonobstructive aortic valve calcium to carotid arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;86:1102-5.
247. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163-8.
248. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224-30.
249. Ngo DTM, Sverdlov AL, Willoughby SR, et al. Determinants of Occurrence of Aortic Sclerosis in an Aging Population. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:919-27.
250. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-4.
251. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Pena-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:843-50.
252. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
253. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini LA, Picano E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:136-41.
254. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
255. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:169-75.
256. Rugina M, Caras I, Jurcut R, et al. Systemic inflammatory markers in patients with aortic sclerosis. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2007;66:10-6.
257. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1078-82.
258. Agmon Y, Khandheria BK, Jamil Tajik A, et al. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis; Insights from the Olmsted County (Minnesota) population. *Atherosclerosis* 2004;174:337-42.

259. Sánchez PL, Santos JL, Kaski JC, et al. Relation of Circulating C-Reactive Protein to Progression of Aortic Valve Stenosis. *The American Journal of Cardiology* 2006;97:90-3.
260. Marincheva-Savcheva G, Subramanian S, Qadir S, et al. Imaging of the aortic valve using fluorodeoxyglucose positron emission tomography increased valvular fluorodeoxyglucose uptake in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2507-15.
261. Anderson RH BA. *Cardiac anatomy*. London: Gower Medical Publishing Ltd. 1980.
262. Valdés-cruz LM CR. Anomalies of the left ventricular outflow tract. In: *Echocardiographic diagnosis of congenital heart disease An embryologic and anatomic approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999:349-69.
263. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, et al. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:362-7.
264. Fernandez-Tarrio. Functional anatomy of aortic root. *Cir Cardio* 2005;12:279-81.
265. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, et al. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation* 1999;100:II54-62.
266. Underwood MJ, El Khoury G, Deronck D, Glineur D, Dion R. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction. *Heart* 2000;83:376-80.
267. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation* 2008;118:1864-80.
268. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension* 2001;37:1229-35.
269. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507-12.
270. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001;22:1642-81.
271. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:531-8.
272. Bella JN, Wachtell K, Boman K, et al. Relation of left ventricular geometry and function to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2002;89:337-41.
273. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal

echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1076-83.

274. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;91:734-40.

275. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:793-800.

276. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart* 2006;92:137-42.

277. Fung JC. *Biomechanics. Motion, Flow, stress and Growth*: Springer; 1990.

278. Rodriguez J, Goicolea JM, Gabaldon F. A volumetric model for growth of arterial walls with arbitrary geometry and loads. *J Biomech* 2007;40:961-71.

279. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.

280. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991;139:1119-29.

281. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens* 2006;24:573-80.

282. Lam CS, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122:884-90.

283. Gardin JM, Arnold AM, Polak J, Jackson S, Smith V, Gottdiener J. Usefulness of aortic root dimension in persons \geq 65 years of age in predicting heart failure, stroke, cardiovascular mortality, all-cause mortality and acute myocardial infarction (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;97:270-5.

284. Lai CL, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Aortic root dimension as an independent predictor for all-cause death in adults $<$ 65 years of age (from the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study). *Echocardiography* 2010;27:487-95.

285. Ma W, Yang Y, Qi LT, et al. [Relation between aortic root dimension and cardiovascular disease]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011;39:543-8.

286. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

- Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
287. Colton T. *Statistics in Medicine*. Boston: Little, Brown,; 1974.
288. Hosmer DW LS, ed. *Applied logistic regression*. 2 ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
289. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39:967-71.
290. Gooch AS, Calatayud JB, Gorman PA, Saunders JL, Caceres CA. Leftward shift of the terminal P forces in the ECG associated with left atrial enlargement. *Am Heart J* 1966;71:727-33.
291. Sutnick AI, Soloff LA. Posterior rotation of the atrial vector. An electrocardiographic sign of left ventricular failure. *Circulation* 1962;26:913-6.
292. Palmiero P, Maiello M, Passantino A, Wasson S, Reddy HK. Aortic valve sclerosis: is it a cardiovascular risk factor or a cardiac disease marker? *Echocardiography* 2007;24:217-21.
293. Gustafsson C, Britton M, Brolund F, Eriksson SV, Lindvall K. Echocardiographic findings and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology* 1992;81:189-95.
294. Owens DS, Katz R, Johnson E, et al. Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008;168:1200-7.
295. Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J* 2009;30:2044-53.
296. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral anular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1987;59:381-2.
297. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991;14:995-9.
298. Agno FS, Chinali M, Bella JN, et al. Aortic valve sclerosis is associated with preclinical cardiovascular disease in hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *J Hypertens* 2005;23:867-73.
299. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2011;89:754-65.

300. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
301. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
302. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1859-66.
303. Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart* 2005;91:1311-8.
304. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-14.
305. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669-77.
306. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1785-92.
307. Doronin SV, Potapova IA, Lu Z, Cohen IS. Angiotensin receptor type 1 forms a complex with the transient outward potassium channel Kv4.3 and regulates its gating properties and intracellular localization. *J Biol Chem* 2004;279:48231-7.
308. Chen YJ, Chen YC, Tai CT, Yeh HI, Lin CI, Chen SA. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol* 2006;147:12-22.
309. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-8.
310. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993;27:341-8.
311. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
312. Tillmann HC, Schumacher B, Yasenyev O, et al. Acute effects of aldosterone on intracardiac monophasic action potentials. *Int J Cardiol* 2002;84:33-9; discussion 9-40.
313. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, et al. Effect of combined spironolactone-beta-blocker +/- enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of

- paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010;106:1609-14.
314. 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;20:1245-8.
315. Kurosaki K, Tada H, Hashimoto T, et al. Plasma natriuretic peptide concentrations as a predictor for successful catheter ablation in patients with drug-refractory atrial fibrillation. *Circ J* 2007;71:313-20.
316. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. Concomitant recovery of atrial mechanical and endocrine function after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1716-20.
317. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G, Janion M. Atrial natriuretic peptide before and after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2003;58:255-63.
318. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. Effects of sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation: a clinical, echocardiographic and hormonal study. *Int J Cardiol* 2004;96:171-6.
319. Danicek V, Theodorovich N, Bar-Chaim S, et al. Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:955-60.
320. Anderson KR, Sutton MG, Lie JT. Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol* 1979;128:79-85.
321. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406-26.
322. Cranefield PF, Wit AL, Hoffman BF. Genesis of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1973;47:190-204.
323. Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand* 1969;185:373-9.
324. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972;34:520-5.
325. James TN, Hershey Ea JR. Experimental studies on the pathogenesis of atrial arrhythmias in myocardial infarction. *Am Heart J* 1962;63:196-211.
326. James TN. Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: part II--function. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:327-60.
327. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007;297:709-15.
328. Farasat SM, Morrell CH, Scuteri A, et al. Pulse pressure is inversely related to aortic root diameter implications for the pathogenesis of systolic hypertension. *Hypertension* 2008;51:196-202.

329. Milan A, Tosello F, Caserta M, et al. Aortic size index enlargement is associated with central hemodynamics in essential hypertension. *Hypertens Res* 2011;34:126-32.
330. Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, et al. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1997;29:1095-103.
331. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434-506.
332. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999;43:344-53.
333. Doi M, Miyoshi T, Hirohata S, et al. Increased augmentation index of the radial pressure waveform in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology* 2009;113:138-45.
334. Lantelme P, Laurent S, Besnard C, et al. Arterial stiffness is associated with left atrial size in hypertensive patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:35-40.
335. Chung CM, Chu CM, Chang ST, et al. Quantification of aortic stiffness to predict the degree of left ventricular diastolic function. *Am J Med Sci* 2010;340:468-73.
336. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659-63.
337. Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-20.
338. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1286-92.
339. Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *J Exp Biol* 1999;202:3305-13.