

Repercusión de la fibrilación auricular: Epidemiología e impacto clínico-económico

Merino JL¹, Doiñy D^{1,2}, Estrada A¹, Castrejon S¹, Filgueiras D¹, Ortega M¹, Abello M².

1. Unidad de Arritmias y Electrofisiología Robotizada. Hospital Universitario La Paz, 2.Unidad de Arritmias, Instituto FLENI.

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es en la actualidad la arritmia sobre la que mas literatura científica se genera anualmente. Este interés científico se debe a diferentes motivos, entre los cuales están la persistencia del desconocimiento de su mecanismo y su a menudo difícil manejo. Sin embargo, probablemente el mayor factor para el interés que despierta esta arritmia es su alta prevalencia y el gran impacto clínico y de coste que acarrea. En este artículo se revisan la repercusión de la FA en términos de epidemiología y de impacto clínico y económico.

Palabras claves: Fibrilación atrial, Ablación con catéter.

**Atrial fibrillation's repercussion:
Epidemiology and clinical-economic impact**

Abstract

At present, atrial fibrillation is the arrhythmia that generates the more clinical scientific studies as per year. This scientific interest arises from different reasons, including the persistent ignorance over its mechanism and it is often difficult handling. However, probably the most important factor to this interest is its high prevalence and the clinical and economic impact it entails. This article reviews the atrial fibrillation's repercussions in terms of epidemiology and clinical/economic impact.

Correspondencia: Dr. José L. Merino. Unidad de Arritmias y Electrofisiología Robotizada. Planta 1ª diagonal. Hospital General Universitario La Paz. P. de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

Key words: Atrial fibrillation, catheter ablation

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA, PREVALENCIA Y TENDENCIA

La prevalencia de la FA se sitúa en torno al 1% de la población, lo que hace que en nuestro país se ronde la cifra de medio millón de pacientes con este problema.¹ Esta prevalencia aumenta con la edad (*figura 1*). Así en sujetos menores de 40 años la prevalencia de la FA es del 0,1 %, aumenta al 5% a la a los 65 años y llega al 10% a los 75 años.² Por otro lado se ha estimado que el 10% de la población habrá desarrollado FA al alcanzar los 75 años.

La incidencia de la FA se ha descrito en algunos estudios de en entorno a 4 por 1000 personas año.² En el estudio Framingham se estimó que el riesgo a la edad de 40 años de desarrollar FA a lo largo de la vida era de uno de cada 4 para los varones y de 1 de cada 5 para las mujeres.³

Al mismo tiempo, el envejecimiento de la población hace esperar que la prevalencia de la FA aumente en los próximos años (*figura 2*). Además, se ha observado que en algunas regiones de USA no solo aumenta la prevalencia de la FA por envejecimiento de la población sino que existe un incremento de su incidencia por grupos etarios, con estimaciones de cerca de 16 millones de personas con FA para el año 2050 (*figuras 2 y 3*).² Las razones para esta tendencia de incremento de incidencia no son conocidas pero se especula que el incremento de factores de riesgo, como la obesidad, podría estar detrás de ello al menos parcialmente. Otras razones que podrían justificar el incremento son la mejora de los métodos diagnósticos y el mayor

seguimiento médico de la población. En este sentido la aparición de registradores implantables o portables de eventos, que permiten diagnosticar episodios asintomáticos de FA, podría también tener un impacto en esta tendencia de mayor incidencia en los próximos años.

Factores de riesgo de FA:

-Edad:

Como se ha comentado la edad es junto con la hipertensión arterial el factor más directamente relacionado con la FA. Así, el 70% de los pacientes con FA presentan una edad entre 65 y 85 años y ésta es extremadamente rara durante la infancia (*figura 1*).⁴

-Sexo:

Como se ha indicado anteriormente la prevalencia de la FA es mayor en hombres que en mujeres en la mayoría de los grupos etarios, desconociéndose la causa de ello (*figura 2*). Sin embargo, a edades tardías la prevalencia se iguala y no hay diferencias por razón de sexo. Así en el estudio Cardiovascular Health Study, la prevalencia de FA en el grupo de edad de 65–69 años fue de 5,8% y 2,8% para hombres y mujeres respectivamente, pero en el grupo de 70–79 años fue prácticamente igual entre ellos (5,9% y 5,8%, respectivamente).⁵ De esta forma y dado que la esperanza de vida es mayor en mujeres, tras los 75 años el 60% de los pacientes que padecen FA son mujeres. Por este efecto, el número absoluto de pacientes con FA es similar entre hombres y mujeres.

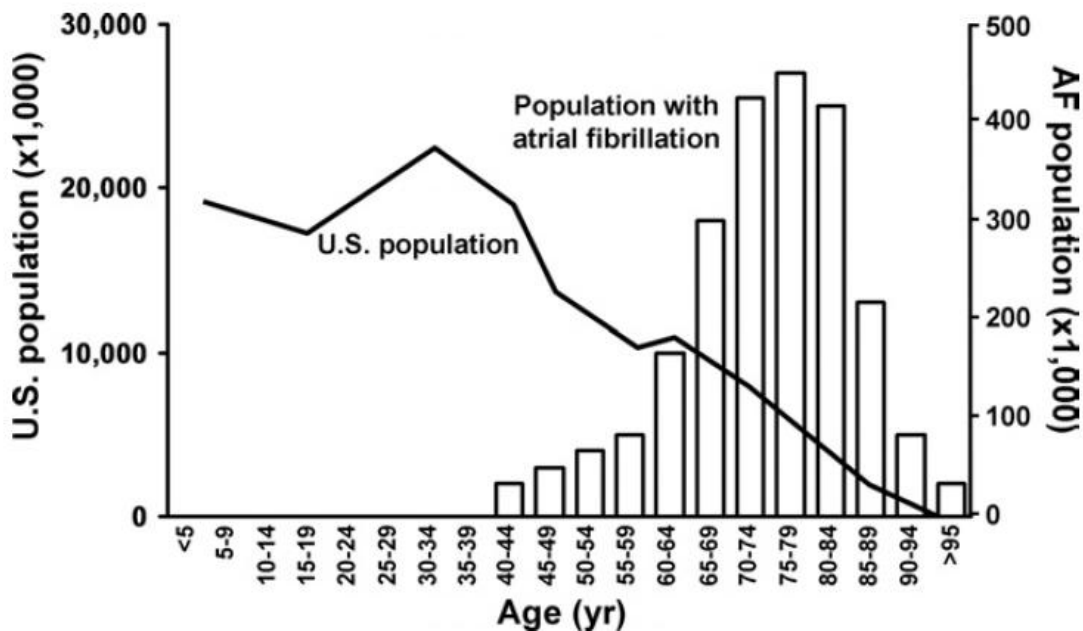


Figura 1: Población general y con FA en USA presentadas por grupos de edad.⁴⁸

-Antecedentes familiares:

Se han descrito formas familiares de FA de transmisión hereditaria con incluso determinación de los genes implicados.⁶ Sin embargo, estos estudios incluyeron básicamente a una muestra muy seleccionada de pacientes

referidos desde centros especializados. En cualquier caso parece existir una asociación familiar. Así el estudio Framingham encontró que aquellos sujetos en los que al menos uno de sus padres padecía FA presentaban un riesgo 1,8 veces mayor de presentar FA en el seguimiento

que el resto de sujetos, una vez ajustado por factores de riesgo para el desarrollo de FA, como la edad y la HTA entre otros.⁵ Si se limitaba a <75 años la edad de los sujetos o de sus padres y se excluía a los pacientes con cardiopatía estructural este riesgo era incluso mayor (OR 3,2). Este mismo efecto se ha observado en un estudio islandés que encontró un riesgo 1,8 mayor en los familiares de

pacientes con FA y que aumentaba a 5 veces si los pacientes con FA eran de <60 años.⁷

-Personalidad:

La asociación de la FA con el estrés y la hostilidad no está clara. En el estudio Framingham se encontró una asociación débil de esta en hombres pero no en mujeres.⁸

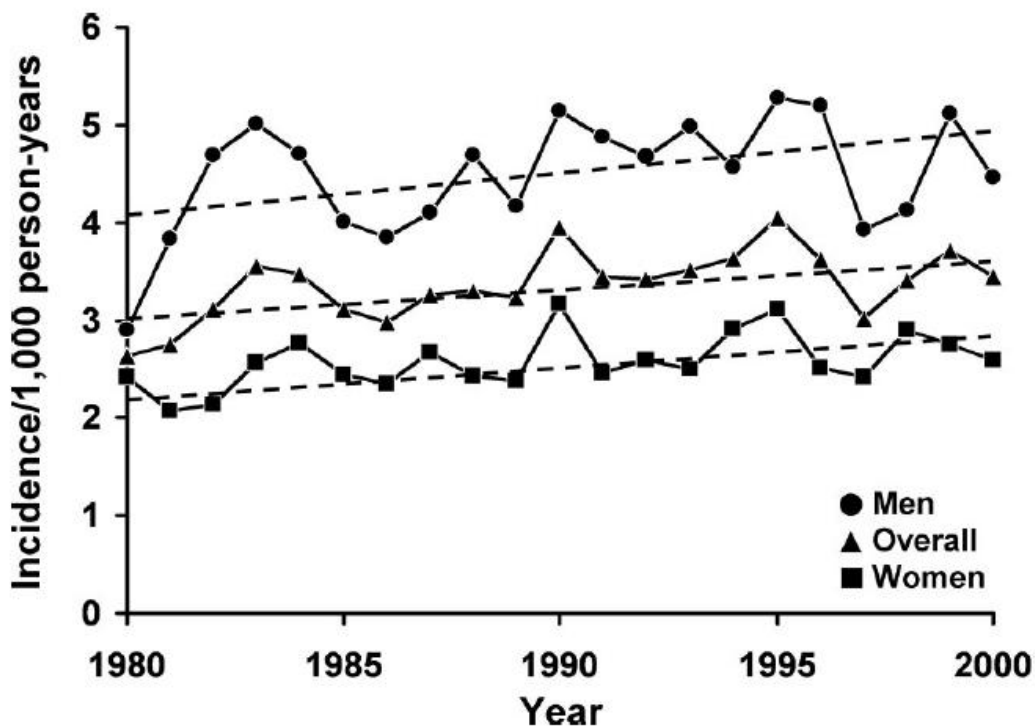


Figura 2: Tendencia de la incidencia de FA en un período de 20 años en USA.²

-Hipertensión arterial (HTA):

La HTA es el factor de riesgo que más frecuentemente se asocia a la FA, encontrándose en cerca del 70% de los pacientes, probablemente en parte por la gran prevalencia de este factor de riesgo. Confiere un riesgo relativo de 1,5 veces tras ser ajustado para otros factores de riesgo. En el estudio Framingham la incidencia acumulada de FA durante 20 años fue del 5,6% en paciente con presión de pulso inferior a 40 mmHg y de 23,3% para aquellos con presión de pulso superior a 60

mmHg, con riesgo relativo de 1,26 por cada 20 mmHg de incremento en la presión de pulso.⁹

-Diabetes Mellitus (DM):

La DM se ha asociado a FA de forma independiente con un riesgo relativo en torno al 1,8 en algunos estudios, pero en otros esta asociación no ha sido significativa.^{9,10}

-Cardiopatía estructural:

Tanto la enfermedad valvular como la dilatación auricular izquierda y el grosor y función sistólica

del ventrículo izquierdo se han asociado con una mayor incidencia de FA. La insuficiencia cardíaca y la enfermedad valvular aumentan por 4,5 a 5,9 y por 1,8 a 3,4 veces el riesgo de FA en hombres y mujeres respectivamente.^{9,10}

-Obesidad:

Se ha objetivado una relación entre la obesidad y la FA en estudios experimentales y clínicos, basados en que la obesidad afecta a la estructura atrial y ventricular, la función diastólica ventricular y el estado autonómico. Sin embargo, los estudios epidemiológicos han ofrecido resultados contradictorios. Recientemente, un estudio prospectivo observacional estableció a la obesidad como un factor de riesgo para FA, encontrándose un incremento de un 4% de riesgo de FA por cada unidad de incremento del índice de masa corporal (BMI).¹¹ En conjunto la obesidad se asociaba con un incremento del 1,5 % de riesgo de FA. Sin embargo, cuando se corrigió esta asociación con la presencia de una aurícula izquierda dilatada, la asociación desapareció.¹¹

-Estatura:

En un estudio clínico (ADVANCENT)¹² de disfunción ventricular izquierda se estudio la posible relación de la estatura con la FA, partiendo de la hipótesis de que ambas se asocian con un incremento del tamaño auricular izquierdo. Se encontró una prevalencia significativamente mayor en los pacientes de mayor estatura, incluso después de corregir la asociación con otros factores de riesgo tradicionales de FA. También se ha encontrado una asociación entre la incidencia de FA y estatura en la población general con un riesgo relativo de 1,03 por centímetro.¹³

-Hipertiroidismo:

El hipertiroidismo es un factor de riesgo de FA conocido. Así, la prevalencia de FA en pacientes con hipertiroidismo es variable pero puede llegar al 30%. Al mismo tiempo, se ha observado que

el hipertiroidismo subclínico con niveles bajos de TSH se asocia con el triple de riesgo de desarrollo de FA en un seguimiento de 10 años.¹⁴

-Alcohol:

Es conocida la asociación del desarrollo de FA con el consumo agudo de alcohol. Sin embargo, su asociación con el consumo crónico no se ha establecido hasta recientemente. Así se ha observado que los sujetos con un consumo elevado (>36 g/día) pero no los de moderado, presentan un riesgo 1,5 veces mayor de presentar FA.^{15,16} Así se estima que en hombres el 5% de las FA se deben a un consumo elevado crónico de alcohol. Los mecanismos para ello se atribuyen al efecto tóxico directo del alcohol y al efecto proarrítmico de los disturbios autonómicos asociados a la ingesta de alcohol de tipo hiperadrenérgico y vagal.

-Ejercicio físico:

El ejercicio físico de alto nivel de resistencia podría estar relacionado con el desarrollo de FA,^{17,18} incrementando su riesgo de desarrollo entre 2 y 10 veces. Los mecanismos de ello no están claros pero podrían estar en relación con el mayor tamaño auricular encontrado en atletas, sin poder descartar otros como el hipertono vagal o la bradicardia asociada.

-Síndrome de apnea del sueño:

Se ha encontrado una mayor frecuencia de síndrome de apnea del sueño entre los pacientes con FA que entre otros pacientes cardiológicos.^{19,20} Al mismo tiempo, se ha observado que en pacientes con síndrome de apnea del sueño sometidos a cardioversión eléctrica de la FA, las recurrencias son menores si el paciente recibe asistencia respiratoria nocturna con CPAP que si no la recibe. En cualquier caso, se desconoce en que medida el síndrome de apnea del sueño tiene en el desarrollo de FA un papel directo o mediado por

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10149

sus factores de riesgo cardiovascular asociados, como la HTA y la obesidad.

IMPACTO CLÍNICO

La FA conlleva una consecuencias fisiopatológicas perniciosas que producen un impacto clínico importante.²¹ Los principales trastornos fisiopatológicos de la FA se resumen en la *tabla 1*.

TRASTORNOS FISIOPATOLÓGICOS:

- Contracción auricular:

Contribuye con cerca de un 25% al gasto cardíaco en reposo. Sin embargo esta contribución es proporcionalmente menor durante el ejercicio físico. A pesar de ello, en algunos pacientes la misma puede ser crítica, como en aquellos dependientes de la misma por presentar estenosis mitral o disfunción diastólica importante por HTA, miocardiopatía hipertrófica o estenosis aórtica.²¹

Tabla 1: Principales trastornos fisiopatológicos de la FA

Pérdida de la contracción auricular
Disminución del gasto cardíaco
Aumento de la presión venosa
Estasis sanguíneo y tromboembolismo
Pérdida de control de la respuesta ventricular
Pérdida de la adecuación de la FC a las demandas metabólicas
Pérdida de la regularidad
Disminución del flujo coronario

- Control de la frecuencia cardíaca:

Es un factor importante a menudo minusvalorado. Algunos estudios con arritmias relacionadas a la FA, como el FTA, han encontrado que en más del 50% de los pacientes con miocardiopatía dilatada ésta se resuelve tras la ablación del flutter auricular.²² En este sentido, frecuencias ventriculares mantenidas por encima de 130 latidos por minuto pueden llevar a taquicardiomiopatía. Así se ha observado un incremento de la fracción de eyección del 25% al 52% con el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA.

- Adecuación de la frecuencia cardíaca a las demandas metabólicas:

Es otro aspecto que no se suele considerar. El mejor sensor de estas demandas es el sistema del nodo sinusal que no puede verse reemplazado por sensores artificiales como los

que incorporan los marcapasos. De esta forma, los pacientes con FA frecuentemente presentan grandes oscilaciones de la frecuencia cardíaca que se suele disparar ante mínimos esfuerzos.

- Regularidad:

Juega un papel importante en la hemodinámica cardíaca. Así se ha comprobado que a igual frecuencia cardíaca una dinámica ventricular regular es más eficiente que una irregular. Esto se ha demostrado en modelos animales y en humanos en los que tras la ablación del nodo AV se les sometía a estimulación ventricular a una frecuencia ventricular regular o a una irregular, observándose diferencias de gasto cardíaco del 15% a favor de la primera.²³

- Disminución del flujo coronario:

Se ha demostrado una disminución del flujo coronario durante FA en relación con un aumento de la resistencia coronaria mediada por

estimulación simpática que es menos pronunciada con estimulación ventricular regular que irregular a una frecuencia similar.²⁴ Este efecto puede ser relevante en pacientes con enfermedad coronaria que pueden presentar dolor torácico durante los episodios de FA.

REPERCUSIONES CLÍNICAS

La FA generalmente produce un profundo impacto clínico aunque a menudo puede cursar de forma oligosintomática. En este sentido merece la pena resaltar que muchos pacientes no atribuyen a la FA síntomas como la disminución de su grado funcional, que deterioran su calidad de vida pero a los que llegan acostumbrarse y a no reconocer hasta que se recupera de nuevo el ritmo sinusal. Al mismo tiempo, un aspecto importante de la FA es su efecto sobre el desarrollo de complicaciones, como la insuficiencia cardíaca o los accidentes cerebrovasculares (ACV), y sobre la mortalidad.

- Calidad de vida:

El grado como afecta la FA a la calidad de vida de los pacientes es controvertido, en gran medida por las dificultades de medir y cuantificar el efecto de la FA sobre ella. Estudios iniciales sugirieron un efecto substancial similar a otros enfermedades crónicas como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca, pero sus resultados estaban limitados por el bajo tamaño de la muestra o por su diseño. Otros estudios en los que se realizó ablación del nodo AV por fibrilación auricular muy sintomática comunicaron una marcada mejoría de la calidad de vida en esta población seleccionada.^{25,26} Sin embargo, en la población mayor menos seleccionada como la del estudio AFFIRM, la calidad de vida fue similar cuando se compararon las estrategias de control de ritmo o de frecuencia y también similar cuando se comparó la de los pacientes que presentaron FA frente a los que permanecieron en ritmo

sinusal.²⁷ Merece la pena mencionar que se han propuesto nuevas escalas para medir la calidad de vida en pacientes con fibrilación auricular.^{28,29}

- Insuficiencia cardíaca (IC):

La relación de la FA entre IC y FA es conocida. Así la IC favorece el desarrollo de FA y la FA agrava la IC. En este sentido, en el estudio Val-HeFT los pacientes que desarrollaron FA presentaron una evolución significativamente peor.³⁰ Al mismo tiempo, estudios recientes han demostrado la mejoría o curación de la FA al mejorar la IC con el implante de dispositivos de resincronización ventricular.

- Accidentes cerebrovasculares (ACV):

Se ha demostrado una asociación muy estrecha entre la FA y los ACV. Así se ha observado que la FA quintuplica el riesgo de ACV y se la considera la causa más frecuente de ACV a partir de los 80 años.²¹ Comúnmente se ha atribuido al ACV en los pacientes con FA a la oclusión arterial sistémica derivada de la embolización de material trombotico proveniente de la aurícula izquierda. Sin embargo, esta relación no está completamente establecida y la patogenia puede ser compleja, interviniendo diversos mecanismos. Así, cerca del 25% de los ACV en pacientes con FA pueden ser debidos a patología ateromatosa cerebrovascular o aórtica subyacente. No hay que olvidar que la mayoría de factores de riesgo tromboembólicos en pacientes con FA lo son así mismo de aterosclerosis sistémica.

Los trombos en la aurícula izquierda suele originarse en su orejuela y, aunque está extendida la idea de que se requiere al menos 48 horas en FA para su formación, se han descrito casos de menos duración y que cuestionan la seguridad de realizar la cardioversión eléctrica sin anticoagulación o sin un control ecocardiográfico transesofágico.³¹ El embolismo de este material trombotico no ocurre inmediatamente con la recuperación del ritmo sinusal, sino que tiene su pico de incidencia en

el tercer día tras la recuperación del ritmo sinusal y prácticamente todos ocurren dentro de los primeros 10 días tras ello. Esto es debido a que tras la terminación de la FA se abre un periodo de aturdimiento de la mecánica auricular, independientemente de cual haya sido el método de recuperación del ritmo sinusal (eléctrico, farmacológico o espontáneo), dependiendo la recuperación de la contracción auricular del tiempo que se haya estado en FA y de la cardiopatía subyacente.

Finalmente, existía la creencia de la FA paroxística podría ser mas embolígena que la crónica. Sin embargo, el análisis conjunto de 5 estudios aleatorizados mostró un riesgo similar de ACV entre ambas formas de FA.³²

- Mortalidad:

La FA se asocia con un incremento de mortalidad que prácticamente duplica la de los pacientes que permanecen en ritmo sinusal. En el estudio ALFA se observó una mortalidad del 3,7% a los 8,6 meses.³³ Aproximadamente 2 tercios de esta mortalidad se atribuyó a causas cardiovasculares. La menor supervivencia de la FA se ha observado en diversos rangos de edad y se atribuye, al menos parcialmente, a la predisposición que impone esta arritmia a desarrollar IC. Así, las diferencias en mortalidad entre los diversos estudios pueden estar

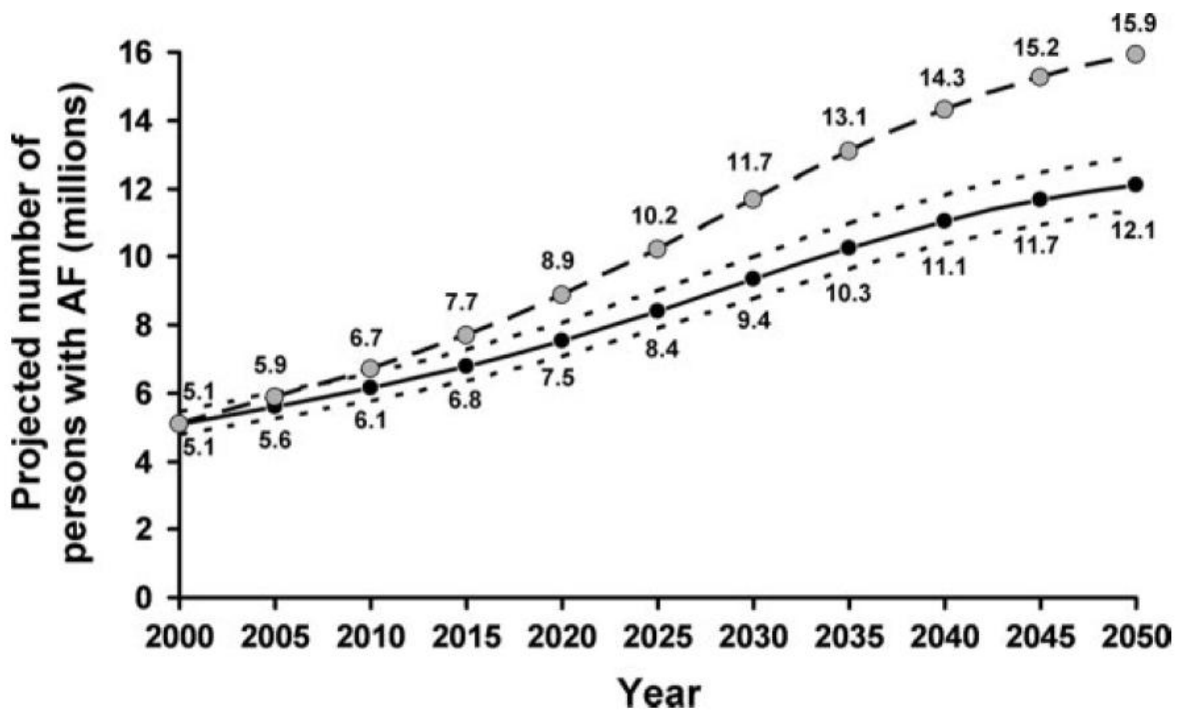


Figura 3: Estimaciones del número de personas con FA (AF) en USA hasta el año (year) 2050. Los datos se presentan en millones de personas y de acuerdo a las estimaciones de envejecimiento de la población (círculos negros) y adicionalmente considerando el incremento de incidencia no relacionado con la edad observado en los últimos años.²

influenciadas por la diferente proporción de IC y ACV. La FA es un importante predictor independiente de mortalidad en los principales estudios multicéntricos de IC.³² De esta forma, en el estudio Carvedilol Or Metoprolol European

Trial (COMET), no se observaron diferencias en la mortalidad de los pacientes que iniciaron su participación en FA pero si en los que la desarrollaron a lo largo del estudio.³⁴

IMPACTO ECÓNOMICO

Además del impacto clínico la FA tiene un importante impacto económico. Esto ha sido ampliamente reconocido en diversos estudios. Así, recientemente se ha estudiado a más de 55.000 pacientes con FA de reciente diagnóstico en 2003 de entre el 5% de los registros obtenidos de forma aleatoria de la base de datos del seguro Medicare de USA y que fueron seguidos durante 1 año y comparados con un grupo de pacientes emparejados con ellos por edad, sexo y raza.³⁵ El coste medio incremental del tratamiento de la FA fue de 14.199 US\$, atribuyéndose parte de este incremento de coste al desarrollo de complicaciones como ACV (23% vs 13%) o insuficiencia cardíaca (37% vs 10%) en algunos pacientes, que fue significativamente mayor en el grupo de FA que en el control sin FA.³⁶ Otros estudios han evaluado de forma retrospectiva en USA datos de los años 2005 y 2006 de más de 32.000 pacientes con edad igual o mayor de 20 años y al menos dos consultas ambulatorias por FA (grupo 1, 19.471 pacientes) o una hospitalización como

consecuencia (grupo 2, 5.008 pacientes) o en la que se detectó FA (grupo 3, 10.776 pacientes). Tras un año de seguimiento los costes respectivamente en los grupos 2, 3 y 1 fueron de 11.306, 5.181 y 175 US\$/paciente por hospitalización y de 2.827, 1.376 y 2.002 US\$/paciente por consultas.³⁷ Estos estudios resaltan la importancia de las hospitalizaciones en el coste de la FA. Así, un estudio de 3 bases de datos federales de USA, entre las que se encontraba la de pacientes del Medicare, demostró que en 2001 se produjeron 350.000 hospitalizaciones, 5 millones de consulta ambulatorias y 276.000 visitas a servicios de urgencias atribuibles a la FA. El coste de tratar la FA supuso en USA en 2005 6.650 millones de dólares de los que el 44% era por hospitalizaciones con el diagnóstico principal al alta de FA, 29% por el coste de la comorbilidad que conlleva la FA durante el ingreso por otra causa y 4% por el coste del tratamiento farmacológico (figura 4).³⁸ En USA el coste medio de hospitalización debida a FA es de 8.000 US\$ y la estancia media entorno a 3,5 días.

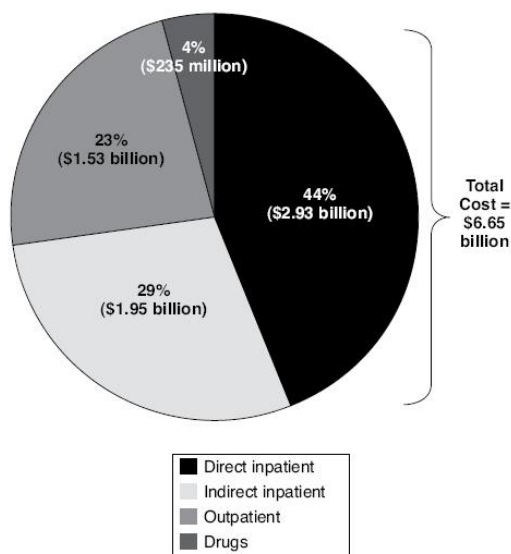


Figura 4: Coste sanitario de la FA dividido en porcentajes por hospitalización y consultas.³⁹

En Europa también se ha estudiado la repercusión económica de la FA, como en el

estudio *Cost of Care in Atrial Fibrillation (COCAF)*³⁹ que evaluó de forma prospectiva el

coste del tratamiento de 671 pacientes con FA tratados por 82 cardiólogos franceses de forma ambulatoria. Tras un seguimiento medio de casi un año se observó una mayor frecuencia significativa de hospitalización y muerte en los pacientes con FA persistente o permanente frente aquellos con FA paroxística. El mayor determinante del coste fue atribuible a las hospitalizaciones (52%), seguido por los fármacos (23%), consultas externas (9%), exploraciones (8%), pérdidas laborales (6%) y procedimientos paramédicos (2%). El Informe AFTER (*Atrial fibrillation Trial for Economic Research*) del *EuroHeart Survey* aportó datos económicos sobre el manejo de la FA fundamentalmente de 5 países: España, Italia, Holanda, Grecia y Polonia.⁴⁰ Se estimaron los costes medios y por hospitalización al año de seguimiento que fueron de 2.315 y 6.360 respectivamente para el caso de España. El 70% del gasto fue debido a ingresos hospitalarios y procedimientos diagnóstico-terapéuticos. Posteriormente, se han comparado el coste del manejo de la FA con el de otras patologías cardiovasculares, como la enfermedad coronaria o la cerebrovascular, observándose un coste similar entre ellas.⁴¹ Del informe AFTER además se deduce que, si se eliminan del coste medio anual de 2.315 € los 242 € de costes indirectos por pérdidas laborales, el coste medio anual directo de la FA en nuestro país es de 2.073 € por paciente. Dado que se estima que en España podía haber en torno a 423.000 pacientes con FA en 2004, estaríamos hablando de 877 millones€ de coste sanitario total de la FA, que correspondería al 1,9% del gasto sanitario global de 45.847 millones € gastados en España en 2004.⁴²

Finalmente, es complejo determinar el futuro coste sanitario global de la FA. Por una lado, cabe esperar que el envejecimiento de la población y la mayor incidencia de la FA como se ha comentado al inicio de este artículo va continuar la tendencia de incremento de coste. Así en los últimos años el número de

hospitalizaciones por FA en USA como diagnóstico primario se ha incrementado, pasando a ser más del doble desde 1985 a 1999.² Al mismo tiempo, el advenimiento y diseminación de nuevos tratamientos, como la ablación con catéter o nuevos fármacos, como el dabigatran o la dronedarona, muchos de ellos caros, pueden llevar a pensar a que el coste se incrementará incluso en mayor medida.^{43,44} Sin embargo, conviene resaltar que algunos de estos tratamientos, como la dronedarona, han demostrado una reducción significativa de las hospitalizaciones, que es el mayor determinante del coste de la FA, y otros, como la ablación con catéter, no difieren significativamente con el tratamiento convencional en coste a medio plazo pero presentando mejores expectativas a largo plazo.⁴⁵ En estudios de costos comparativos de la estrategia de ablación de fibrilación auricular paroxística versus el tratamiento médico, como primera estrategia, se observó un mayor costo inicial de la ablación pero que se iguala con el del tratamiento médico en tan sólo 2 años, fundamentalmente debido al mayor número de ingresos y recurrencias. Sugiriendo que la ablación podría ser valorada desde un punto de vista costo efectivo como primera estrategia en pacientes con fibrilación auricular paroxística.^{46,47} En cuanto a los nuevos anticoagulantes,⁴⁴ futuros análisis deben aclarar el impacto de su uso clínico en tanto que en algunos estudios han demostrado reducción de embolismos y hemorragias cerebrales, especialmente teniendo en cuenta que probablemente el beneficio económico de los anticoagulantes en la FA está infraestimado dado que el coste de un evento cerebrovascular severo, como suelen ser los de origen embólico o hemorrágico, triplica el de otros de menor gravedad.⁴⁸

BIBLIOGRAFIA

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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;285:2370-2375.
2. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119-125.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046.
4. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-473.
5. 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;74:236-241.
6. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336:905-911.
7. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, Stefansson K. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006;27:708-712.
8. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;109:1267-1271.
9. 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;271:840-844.
10. 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.
11. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-2477.
12. Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Beshai JF, Langberg JJ. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1683-1688.
13. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96:2455-2461.
14. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331:1249-1252.
15. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2005;112:1736-1742.

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10149

16. Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaharju PM, Furberg CD, Kuller LH, Mittleman MA, Gottdiener JS, Siscovick DS. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J*. 2007;153:260-266.
17. Mont L, Ruiz-Granell R, Martinez JG, Carmona JR, Fidalgo M, Cobo E, Riera M, Navarro X. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention or termination (POT) trial. *Europace*. 2008;10:28-34.
18. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23:477-482.
19. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-367.
20. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-2594.
21. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. 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.
22. Luchsinger JA, Steinberg JS. Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:205-210.
23. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1039-1045.
24. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Kanoupakis EM, Simantirakis EN, Vardas PE. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J*. 2002;23:734-741.
25. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation*. 1997;96:2617-2624.
26. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation*. 1998;98:953-960.
27. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10149

- fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-1833.
28. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:218-224.
 29. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol.* 2006;22:383-386.
 30. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J.* 2005;149:548-557.
 31. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:452-459.
 32. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-1457.
 33. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation.* 1999;99:3028-3035.
 34. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:1303-1308.
 35. Kim MH, Lin J, Hussein M, Kreilick C, Battleman D. Cost of atrial fibrillation in United States managed care organizations. *Adv Ther.* 2009 Sep;26(9):847-57
 36. Lee WC, Lamas GA, Balu S, Spalding J, Wang Q, Pashos CL. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective. *J Med Econ.* 2008;11:281-298.
 37. Kim MH, Klingman D, Lin J, Pathak P, Battleman DS. Cost of hospital admission for antiarrhythmic drug initiation in atrial fibrillation. *Ann Pharmacother.* 2009;43:840-848.
 38. Sanoski CA. Clinical, economic, and quality of life impact of atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm.* 2009;15:S4-S9.
 39. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J.* 2004;147:121-126.
 40. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, Lopez-Sendon J, Stepinska J, Cokkinos DV, Crijns HJ. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10:403-411.
 41. Cozar R, Moreno S, Betegon L, Garcia T, Merino JL. Estudio de costes de la Fibrilación Auricular en España: Subanálisis del estudio Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 Supl 3:133.
 42. Ministerio de sanidad y política social. Informe anual Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/organizacion/sns/informeAnualSNS/informe2004.htm>

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10149

43. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678.
44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
45. Reynolds MR, Zimetbaum P, Josephson ME, Ellis E, Danilov T, Cohen DJ. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:362-369.
46. Khaykin Y, Wang X, Natale A, Wazni OM, Skanes AC, Humphries KH, Kerr CR, Verma A, Morillo CA. Cost comparison of ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line therapy for atrial fibrillation: an economic evaluation of the RAAFT pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jan;20(1):7-12.
47. Khaykin Y, Morillo CA, Skanes AC, McCracken A, Humphries K, Kerr CR. Cost comparison of catheter ablation and medical therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Sep;18(9):907-13.
48. Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke*. 2005;36:360-366.