



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

NUEVOS RETOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Coordinador
Francesc Formiga

CAPÍTULO I

Fibrilación auricular: una arritmia frecuente y en aumento

JOAN CARLES TRULLÀS VILA* Y MANUEL MONTERO PÉREZ BARQUERO**
*Servicio de Medicina Interna, *Hospital San Jaume de Olot, Girona.*
***Hospital Reina Sofia, Córdoba.*

Definición y diagnóstico

Definición

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y se define como una arritmia cardíaca con las siguientes características electrocardiográficas (ECG):

1. Intervalos R-R absolutamente irregulares o que no siguen un patrón repetitivo (por ello, la FA se conoce a veces como la “arritmia absoluta” o “irregularmente irregular”).
2. Ausencia de ondas P definidas en el ECG de superficie. Se puede observar una cierta actividad eléctrica auricular regular en algunas derivaciones del ECG, con más frecuencia en la derivación VI.
3. La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares o intervalo P-P, no es regular e inferior a 200 ms (lo que traduce una frecuencia auricular > 300 lat./min).

Diagnóstico

Diversas arritmias supraventriculares, sobre todo las taquicardias auriculares y el aleteo o *flutter* auricular, pero también algunas formas raras de ectopia auricular frecuente, pueden presentarse con intervalos R-R rápidos e irregulares y parecerse a la FA. La mayor parte de las taquicardias auriculares y el aleteo presentan ciclos auriculares de duración ≥ 200 ms. Es por ello que normalmente se requiere una monitorización por ECG durante la arritmia para diferenciar el diagnóstico habitual de FA de otros ritmos supraventriculares raros con intervalos R-R irregulares o de la presencia habitual de extrasístoles ventriculares. Cualquier episodio de sospecha de FA debe monitorizarse mediante ECG de 12 derivaciones de duración y calidad suficientes para valorar la actividad auricular. Ocasionalmente, cuando el ritmo ventricular es rápido, el bloqueo del nódulo auriculoventricular durante la maniobra de Valsalva, el masaje carotídeo o la administración intravenosa de adenosina pueden ayudar a desenmascarar la actividad auricular¹.

Tipos de fibrilación auricular

Antiguamente, los términos “FA aguda” y “FA crónica” eran los utilizados para clasificar la FA en función de su naturaleza temporal. Actualmente, estos términos han sido desplazados por una clasificación que incluye cinco tipos de FA basándose en la presentación y la duración de la arritmia: FA diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente¹:

1. A cada paciente que se presenta por primera vez con FA se le considera como con *FA diagnosticada por primera vez*, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA.

2. *FA paroxística* o intermitente o autolimitada. Aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días, normalmente se autolimitan dentro de las primeras 48 h. El período de 48 h es clínicamente importante porque después de ese momento la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación.
3. Se considera *FA persistente* cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, sea farmacológica o eléctrica.
4. La *FA persistente de larga duración* es la que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. Se considera que hay *FA permanente* cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico). Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente. En caso de que se adopte una estrategia de control del ritmo, se redefine la arritmia como “FA persistente de larga duración”.

La FA progresa desde episodios cortos y raros hacia ataques más frecuentes y prolongados. Con el tiempo (años), la mayoría de pacientes parecen tener una progresión inexorable hacia formas persistentes o permanentes. Sólo una pequeña proporción de pacientes no afectados por enfermedades que favorecen la FA permanecen en FA paroxística durante varias décadas (un 2-3% de los pacientes con FA)².

La *FA silente* o *asintomática* se puede manifestar por una complicación relacionada con la FA (accidente cerebrovascular isquémico o taquimiocardiopatía) o puede diagnosticarse por un ECG opor-

tuno. La FA silente se puede presentar en cualquiera de las formas temporales de FA.

FA aislada: algunos pacientes con FA no presentan ninguna enfermedad cardíaca subyacente y se considera que tienen una FA aislada. Esta entidad se comenta más adelante en este Capítulo.

Epidemiología de la fibrilación auricular

Prevalencia

La prevalencia de FA depende de la población estudiada pero, en general, aumenta claramente con la edad y con la presencia de cardiopatía estructural de base.

La FA afecta a un 1-2% de la población general, pero como la arritmia puede permanecer sin diagnosticar durante mucho tiempo (“FA silente o asintomática”) y muchos pacientes con FA nunca van a acudir al hospital, la prevalencia “real” de FA probablemente esté más cerca del 2% de la población. La prevalencia de FA aumenta con la edad (desde el 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80 años), por lo que se calcula que su prevalencia global se va a doblar, como mínimo, en los próximos 50 años a medida que la población envejezca^{3,4}. En todos los grupos de edad se ha observado que la prevalencia de FA es superior en hombres que en mujeres y en individuos de raza blanca respecto a los de raza negra.

Una tercera parte de los pacientes de edad avanzada (> 70 años) hospitalizados en Servicios de Medicina Interna o de Geriátría en España presentan FA, y el motivo de ingreso más frecuente en estos pacientes es la insuficiencia cardíaca⁵.

Incidencia

Igual que la prevalencia, la incidencia de FA aumenta con la edad (de 0,5/1.000 personas-año en menores de 50 años hasta 9,7/1.000 personas-año en mayores de 70 años) y con la presencia de patología cardiovascular, especialmente hipertensión arterial y haber tenido un evento cardíaco isquémico de forma reciente⁶. Utilizando datos de la población del *Framingham Heart Study*, se ha desarrollado un modelo predictivo con el objetivo de determinar el riesgo a los 10 años de desarrollar FA^{7,8}.

Causas y factores que predisponen a la fibrilación auricular (tabla I)

Las causas y los factores que favorecen la aparición de FA son múltiples y muy diversos y se exponen en la tabla I^{1,9}.

Fibrilación auricular aislada

En la mayoría de casos la FA es una manifestación eléctrica de una enfermedad cardíaca subyacente. A pesar de ello, en un 30-45% de casos de FA paroxística y en un 20-25% de casos de FA persistente, la FA ocurre en pacientes en los que no se demuestra ninguna enfermedad subyacente. En general son pacientes con FA (paroxística, persistente o permanente) sin ninguna cardiopatía estructural de base, y suele incluir un subgrupo de pacientes jóvenes (≤ 60 años), con un predominio de varones y con un bajo riesgo de embolismo sistémico (por definición, la puntuación CHA₂DS₂-VASc es de "0" puntos). Los pacientes con FA aislada suelen estar sintomáticos y los episodios de FA suelen asociarse a ciertos desencadenantes (sueño, consumo de alcohol, ciertas comidas, etc.). En otras ocasiones puede haber historia familiar de FA¹⁰. La FA

Tabla 1. Causas y factores que predisponen a la fibrilación auricular

Anomalías electrofisiológicas
Aumento del automatismo auricular (FA focal)
Anomalías en la conducción (reentrada)
Aumento de la presión auricular
Valvulopatía mitral o tricuspídea
Enfermedad miocárdica
Hipertensión sistémica o pulmonar (embolismo pulmonar)
Isquemia auricular
Enfermedad arterial coronaria
Patología inflamatoria o infiltrativa auricular
Pericarditis
Amiloidosis
Miocarditis
Cambios fibróticos auriculares asociados a la edad
Tóxicos
Alcohol
Cafeína
Patología endocrinológica
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Cambios en el tono del sistema nervioso autónomo
Incremento de la actividad del sistema nervioso simpático
Incremento de la actividad del sistema nervioso parasimpático
Postoperatorio
Cirugía cardíaca, pulmonar o esofágica
Cardiopatía congénita
Neurogénica
Hemorragia subaracnoidea
Ictus isquémico
Idiopática (FA aislada)
FA familiar

FA: fibrilación auricular.

Modificada de Fuster et al'.

puede aparecer también de forma aislada en pacientes ancianos, pero los cambios en la estructura y la función cardíaca que aparecen asociados a la edad (como el aumento en la rigidez del miocardio) pueden estar asociados al desarrollo de la arritmia.

Enfermedades cardíacas asociadas a fibrilación auricular

La FA, en su forma paroxística o en la permanente, suele estar asociada a alguna enfermedad cardíaca de base; lo más frecuente es la cardiopatía hipertensiva y la isquémica⁹.

- *Cardiopatía hipertensiva*: la presencia de hipertensión arterial incrementa el riesgo de desarrollar FA en 1,42 veces. A pesar de ser este un riesgo relativamente bajo, la alta prevalencia de hipertensión arterial en la población general hace que de forma global la cardiopatía hipertensiva sea la patología subyacente más frecuente en pacientes con FA⁶.
- *Enfermedad coronaria*: en general, la asociación entre FA y enfermedad coronaria no es muy común excepto cuando esta se complica con un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca. La aparición de FA en el contexto de un infarto de miocardio implica un peor pronóstico¹¹. La incidencia de FA en pacientes con cardiopatía isquémica estable es más baja (< 1%), pero es también un factor de riesgo independiente para la mortalidad¹².
- *Valvulopatías*: cualquier valvulopatía con un grado significativo de estenosis o regurgitación puede estar asociada a FA. La enfermedad reumática (hoy en día muy infrecuente en países desarrollados) se asocia a una elevada prevalencia de FA, sobre todo cuando existe insuficiencia o estenosis de la válvula mitral¹³.
- *Insuficiencia cardíaca*: la asociación entre insuficiencia cardíaca y FA se desarrolla más adelante en este capítulo.
- *Otras cardiopatías* que incrementan el riesgo de presentar FA son la miocardiopatía hipertrófica, las miocardiopatías restrictivas (amiloidosis, hemocromatosis, etc.), las cardiopatías congénitas

(sobre todo defectos en el tabique interauricular), la miocarditis y la pericarditis.

- *Otras taquiarritmias supraventriculares*: en algunos casos el *flutter* auricular puede evolucionar de forma espontánea hacia FA. Por otro lado, la FA puede asociarse con la taquicardia paroxística supraventricular, sobre todo cuando existe una vía accesoria (como en el caso del síndrome de Wolff-Parkinson-White).

Enfermedades no cardíacas asociadas a fibrilación auricular

Existen otras patologías no cardíacas que también incrementan el riesgo de desarrollar FA: el embolismo pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, el síndrome metabólico y la insuficiencia renal crónica.

El *hipertiroidismo* (clínico o subclínico) incrementa el riesgo de desarrollar FA, por lo que se recomienda la determinación de TSH y T_4 en todo paciente con diagnóstico de FA sin ninguna otra causa clara subyacente.

Diferentes tipos de *cirugía* pueden incrementar el riesgo de desarrollar FA, sobre todo la cirugía cardíaca (revascularización coronaria y cirugía valvular) y la cirugía torácica.

Historia familiar

La presencia de FA (normalmente de presentación aislada) en individuos de la misma familia se considera también un factor de riesgo de FA al margen de los factores de riesgo antes mencionados y de las cardiopatías estructurales. Este riesgo de FA tiene lugar principalmente cuando los individuos afectados son familia-

res de primer orden y cuando la edad de inicio de la arritmia es temprana (≤ 65 años)¹⁴. Aunque la herencia de la FA es compleja, parece que en la mayoría de casos la susceptibilidad genética es poligénica, es decir, debido al efecto combinado de distintos tipos de genes.

Influencia del sistema nervioso autónomo en la fibrilación auricular

El sistema nervioso autónomo, por un aumento del tono simpático o del parasimpático, puede jugar un papel importante tanto en el inicio como en el mantenimiento de la FA. Este papel puede ser particularmente importante en pacientes con FA paroxística. La FA inducida por un aumento en el tono simpático se suele observar en pacientes con cardiopatía estructural de base o durante el ejercicio u otra actividad física. Por el contrario, el tono vagal, que es el que predomina en el corazón sano, podría explicar la FA “mediada por el sistema vagal” que se observa en atletas jóvenes sin cardiopatía estructural de base y que presentan frecuencias cardíacas bajas en reposo o durante el sueño¹⁵.

Causas tóxicas: alcohol, cafeína y fármacos

Los episodios de FA son relativamente frecuentes en pacientes que consumen alcohol, tengan o no miocardiopatía alcohólica subyacente. Suele suceder en individuos que consumen grandes cantidades de alcohol en fines de semana o períodos vacacionales y el fenómeno se conoce como *holiday heart syndrome*¹⁶. Existe la creencia de que el consumo de cafeína en altas dosis se asocia con palpitaciones y arritmias (incluyendo FA), pero no existe evidencia científica que en humanos la ingesta de cafeína se pueda asociar con la génesis de arritmias. Hay algunos fármacos, como la teo-

filina y la adenosina, que también pueden contribuir al desarrollo de FA¹⁷. Por otro lado, algunos estudios han sugerido un ligero aumento en el riesgo de desarrollar FA en pacientes bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, pero la ausencia de un mecanismo biológico causal que explique esta asociación, y al ser estos estudios de casos y controles (susceptibles de no medir todos los factores de confusión), esta relación debe tomarse con mucha precaución¹⁸.

Inflamación y fibrilación auricular

Existe controversia sobre si los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel en la génesis de la FA. Diferentes estudios han analizado la relación entre reactantes de fase aguda (niveles de proteína C reactiva, cifra de leucocitos) y el riesgo de desarrollar FA con resultados discordantes^{19,20}.

Insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular: una asociación peligrosa

Incidencia y prevalencia

En la insuficiencia cardíaca se ponen en marcha diversos mecanismos que pueden predisponer a la FA. Por otro lado, la FA es un factor de riesgo importante e independiente de insuficiencia cardíaca y, a menudo, las dos enfermedades coexisten, en parte debido a que tienen factores de riesgo comunes. La incidencia anual de FA en pacientes con insuficiencia cardíaca incluidos en el *Framingham Heart Study* fue del 5,4%. De forma similar, la incidencia anual de insuficiencia cardíaca en pacientes con FA en el mismo estudio fue del 3,3%²¹. La prevalencia de FA en pacientes con insuficiencia cardíaca es más variable (desde < 10% hasta el

50%) y dependerá de la gravedad de la insuficiencia cardíaca y de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). Por otro lado, la insuficiencia cardíaca sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA) está presente en un 30% de los pacientes con FA^{22,23}.

Efectos sobre la función cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede ser tanto una consecuencia de la FA (p. ej., en la taquimiocardiopatía o descompensación en la fase inicial aguda de la FA) como una causa de la arritmia debida al aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohumoral crónica.

La presencia de FA puede empeorar la situación hemodinámica y, por lo tanto, la función cardíaca por distintos mecanismos:

- Pérdida de la actividad sincrónica auricular y pérdida de la sístole auricular necesaria para el óptimo llenado ventricular.
- Respuesta ventricular o ritmo cardíaco irregular.
- Frecuencia ventricular rápida.
- Reducción del flujo sanguíneo coronario incluso en ausencia de lesiones coronarias.
- Activación neurohumoral de vasoconstrictores como la angiotensina II y la noradrenalina.

El desarrollo de FA en un paciente con insuficiencia cardíaca suele conducir a un deterioro clínico y hemodinámico, predispone a

episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, aumenta el riesgo de accidentes tromboembólicos y empeora el pronóstico global a largo plazo²⁴.

Cuando la frecuencia ventricular es rápida de forma mantenida en el tiempo, puede desarrollarse una taquimiocardiopatía. Debe sospecharse taquimiocardiopatía cuando la disfunción ventricular izquierda se presenta en pacientes con ritmo ventricular rápido en ausencia de signos de miocardiopatía estructural. Se confirma mediante la normalización o la mejoría de la función del ventrículo izquierdo cuando se consigue un buen control de la frecuencia o una reversión a ritmo sinusal. La mejoría y/o normalización de la función ventricular se produce de forma más frecuente, y es más duradera, en aquellos pacientes que consiguen recuperar y mantener el ritmo sinusal respecto a los que presentan permanencia o recurrencia de la arritmia²⁵.

Pronóstico

Existe controversia sobre si la FA es un factor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Las experiencias más amplias proceden de subestudios de ensayos clínicos como el SOLVD (6.517 pacientes con disfunción ventricular asintomática en clase funcional II-III) y el CHARM (7.599 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida y también preservada), en los que se encontró un mayor riesgo de mortalidad global en aquellos pacientes con FA respecto de los pacientes sin la arritmia^{26,27}. Por el contrario, en los ensayos V-HeFT I y II (incluyendo 1.427 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III) no hubo un mayor riesgo de mortalidad ni de hospitalizaciones en los pacientes con FA²⁸.

Manejo de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

¿Control de la frecuencia o control del ritmo?

Independientemente de la estrategia a largo plazo que se decida, es siempre necesario, y de forma inicial, realizar un adecuado control de la frecuencia ventricular para un mejor control de los síntomas. Durante años se ha considerado que, en pacientes con insuficiencia cardíaca, intentar restaurar el ritmo sinusal sería la mejor estrategia para el control de los síntomas. A pesar de ello, e igual que para la población general sin insuficiencia cardíaca, no se ha demostrado que la estrategia de control del ritmo sea superior al control de la frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca y FA²⁹. Por ello la estrategia que se decida debe ser siempre individualizada. El control de la frecuencia puede ser más adecuado en algunos pacientes, especialmente aquellos con facilidad para el control de la frecuencia, con dificultad para mantener el ritmo sinusal a largo plazo y con buena tolerancia a las palpitaciones. Por el contrario, aquellos pacientes con mala tolerancia hemodinámica o clínica, y con dificultad para controlar la frecuencia cardíaca, pueden ser candidatos a control del ritmo.

Control de la frecuencia

Los *bloqueadores beta* son los fármacos de elección para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca. Los bloqueadores beta son preferibles a los *glucósidos digitálicos* debido a su efecto de corrección de la frecuencia durante el ejercicio y no sólo en reposo. En ocasiones, la combinación de digoxina y un bloqueador beta puede ser más eficaz que un único fármaco para el control de la frecuencia cardíaca en reposo. El tratamiento con bloqueadores beta, solos o combinados con

digoxina, se ha asociado a unas menores tasas de mortalidad comparadas con el tratamiento con la digoxina sola³⁰. Los *antagonistas del calcio no dihidropiridínicos* (diltiazem y verapamilo) controlan eficazmente la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, pero deben emplearse con precaución en pacientes con fracción de eyección deprimida, pues al reducir también la contractilidad del miocardio, podrían empeorar la insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, estos fármacos combinados con digoxina son más eficaces en el control de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio que la monoterapia con digoxina. En aquellos pacientes en que no se consiga controlar la frecuencia con la combinación bloqueadores beta y digoxina, se puede plantear el uso de *amiodarona*. La amiodarona se suele utilizar con el objetivo de controlar el ritmo y no se recomienda para el control de la frecuencia cardíaca a largo plazo. A pesar de ello, se puede considerar su uso en algunos pacientes de forma transitoria, especialmente ante episodios agudos de FA asociados a insuficiencia cardíaca³¹. La *dronedarona* debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Frecuencia cardíaca objetivo

El objetivo debe ser controlar la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio, pero lo que no está tan claro es cuál debe ser la frecuencia cardíaca a la que hay que llegar. En el estudio RACE II (que comparó estrategias de control estricto y control menos estricto de la frecuencia cardíaca en FA) un 10% de los pacientes con FA permanente tenían historia de insuficiencia cardíaca. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los objetivos principales del estudio³². A pesar de que no existe una evidencia sólida a favor de una u otra estrategia, parece razonable recomendar inicialmente un control menos estricto de la frecuencia. En aquellos pacientes que permanezcan muy sintom-

máticos a pesar de esta estrategia, un control más estricto de la frecuencia podría ser entonces una estrategia recomendada.

Control del ritmo

El éxito en el paso a ritmo sinusal y su mantenimiento a largo plazo dependen fundamentalmente del tiempo de evolución de la arritmia y de otros factores como el tamaño de la aurícula izquierda. La cardioversión eléctrica puede ser de elección ante un primer episodio de FA, pero en aquellos pacientes con episodios recurrentes de FA o cuando se produce una rápida recaída tras la cardioversión eléctrica, se debe plantear el empleo de fármacos. El antiarrítmico de elección (por su efectividad y perfil de seguridad) en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca es la *amiodarona*. La European Society of Cardiology no recomienda el uso de otros fármacos como la dronedarona o el dofetilide por su dudoso perfil de seguridad en estos pacientes³³. Los fármacos del Grupo IC (flecainida y propafenona) están contraindicados por un mayor riesgo de proarritmias y muerte súbita en estos pacientes. Finalmente, el sotalol debe emplearse con precaución por un posible incremento en el riesgo de *torsade de pointes*³⁴. Aunque la estrategia escogida sea el control del ritmo, es muy recomendable añadir también un fármaco bloqueador del nódulo auriculoventricular (de elección, un bloqueador beta) para así prevenir el control de la frecuencia ante la posible aparición de una respuesta ventricular rápida.

Embolismo y anticoagulación

La prevención del embolismo sistémico se aborda en el Capítulo 7, pero la presencia de insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica es, en sí misma, un factor de riesgo de accidente cerebrovascular y de tromboembolia, y en general está indicado el tratamiento con anticoagulantes orales cuando hay FA.

Bibliografía

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269-367.
2. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, 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.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selvy JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
4. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
5. López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J; en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231-7.
6. 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.
7. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373:739-45.
8. Atrial Fibrillation 10-year risk. The Framingham Heart Study. Disponible en: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/atrial.html>.
9. Leonard I Ganz. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation. UpToDate versión 19.3. Actualizado el 24 de agosto de 2011.
10. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, Shea MA, Ruskin JN, Macrae CA, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:630-8.
11. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000;140:878-85.

12. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol.* 1988;61:714.
13. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1996;77:96-8.
14. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2010;304:2263-9.
15. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:999.
16. 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.
17. Van der Hooft CS, Heeringa J, Van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2117-24.
18. Gurwitz JH. NSAIDs and atrial fibrillation. *BMJ.* 2011;343:d2495.
19. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006-10.
20. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:789-95.
21. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920-5.
22. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:2D.
23. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, 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.
24. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:197-204.

25. 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.
26. 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.
27. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1997-2004.
28. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(6 Suppl):VI102-10.
29. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-77.
30. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103:248-54.
31. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998;98:2574-9.
32. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-73.
33. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, 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.
34. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation.* 1996;94:2535.