

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR: DE DÓNDE VENIMOS Y HACIA DÓNDE VAMOS

CURRENT TREATMENT FOR ATRIAL FIBRILLATION

FERNANDO SCAZZUSO¹, LEANDRO TOMAS², JUAN MANUEL VERGARA²

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente y probablemente la más antigua. Se encuentra asociada a un incremento de la mortalidad, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones, deterioro de la calidad de vida y disminución de la capacidad de realizar ejercicio.

Dentro de su clasificación encontramos diferentes tipos, la mayoría correspondiente a diferentes estadios de una misma patología: paroxística, persistente, persistente de larga duración, permanente.

Contamos con varios fármacos en la actualidad para intentar mantener el ritmo sinusal tras la aparición de esta arritmia (propafenona, flecainida, amiodarona, sotalol, entre otros) pero lo cierto es que ninguno ha logrado buenos resultados a lo largo del tiempo en este escalón del tratamiento.

Palabras clave: fibrilación auricular, ablación por catéter, técnicas de ablación..

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common and probably the oldest sustained arrhythmia. It is associated with increased mortality, cerebrovascular accident, heart failure, hospitalizations, worsening the quality of life and decreased exercise capacity.

Within classification there are different types, most of them corresponding to different stages of the same disease: paroxysmal, persistent, long-term persistent, and permanent.

We have several drugs at present to try to maintain sinus rhythm after the onset of this arrhythmia (propafenone, flecainide, amiodarone, sotalol, among others) but the truth is that none has achieved good results over time in this step of treatment.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, ablation techniques..

REVISTA CONAREC 2016;32(136):196-201 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común en la práctica clínica y, probablemente, la más antigua. El primer reporte nos remonta al año 1628, cuando William Harvey describió la semiología del pulso irregular.

Otra característica es su ubicuidad, lo cual ha determinado que no sólo los clínicos sino también los médicos cardiólogos y más tarde los electrofisiólogos se interesaran en el estudio y tratamiento de este síndrome arritmico. Hoy en día involucra a los más vastos sectores de la salud pública. Los datos epidemiológicos sugieren que 1 millón de personas en Argentina la padecen actualmente y el número proyectado para los próximos 40 años podría duplicarse^{1,2}.

Esta cifra surge de analizar la prevalencia de esta arritmia en la sociedad occidental, que oscila entre el 1% y el 2% de la población. Estudios recientes documentan una prevalencia que va desde <0,5% en sujetos menores de 50 años a 5-15% en mayores de 80 años. Si bien es más frecuente en hombres, con la edad la prevalencia por género se equipara¹⁻³.

La FA está asociada a un incremento de la mortalidad⁴, accidente cerebrovascular (ACV)⁵, insuficiencia cardíaca (IC) y hospitalizaciones⁶. A la vez, empeora la calidad de vida y disminuye la capacidad de realizar ejercicio⁷.

La ablación de la FA surgió como tratamiento en el año 1998. Desde entonces ha evolucionado de manera vertiginosa y en menos de dos décadas se ha establecido como la piedra angular en el tratamiento de esta arritmia, motivado principalmente por los mejores resultados en supervivencia sin arritmia y calidad de vida en comparación con el tratamiento antiarrítmico en pacientes con fibrilación auricular paroxística y persistente⁸⁻¹⁰.

Es así que las guías de tratamiento determinaron que los pacientes portadores de fibrilación auricular paroxística (FAP), sintomáticos y refractarios al tratamiento farmacológico presentan una indicación con nivel de evidencia IA para la ablación por radiofrecuencia¹¹⁻¹³.

En este artículo se revisan los diversos mecanismos propuestos como responsables de la FA a los que van dirigidos las distintas técnicas de ablación, los diferentes abordajes, las herramientas utilizadas, los resultados de la ablación y, finalmente, sus indicaciones.

FISIOPATOLOGÍA

Múltiples teorías de la formación de la FA han surgido a lo largo de la historia. El concepto de reentrada auricular fue introducido por Wintenber en 1906. Además, en 1912 Lewis propuso múltiples focos de actividad eléctrica auricular como causa posible. Sin embargo, ninguna teoría tuvo seguimiento hasta los años sesenta¹⁴.

1. Jefe de Electrofisiología y Arritmias.

2. Médico Fellow en Electrofisiología.

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Fernando A. Scazzuso | Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Blanco de Encalada 1543, C1428DCO CABA, Rep. Argentina | Tel.: 5411-47877500 Int. 3858 | fscazzuso@icba.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 07/04/2016 | Aceptado: 28/04/2016

En 1959, Moe et al. postularon que la persistencia de la FA dependía de la coexistencia de varias ondas de reentrada en las aurículas, colisionando y dividiéndose en circuitos hijos según encontraran el tejido excitable¹⁵. Se acuñó el concepto de conducción fibrilaria.

En 1985, Allesie apoyó la teoría de Moe agregando el concepto del tamaño de la aurícula izquierda, la dispersión del período refractario y el deterioro en la velocidad de conducción. Estos fenómenos se perpetuaban y se sostenían conforme el tiempo pasara¹⁶. Se postuló la frase que decía que la FA generaba más FA.

Finalmente, en 1998 el grupo de Haisguerre publicó una serie de 58 pacientes donde la FA provenía de focos alojados dentro de las venas pulmonares por lo que, mediante la eliminación de éstos, la FA desaparecía¹⁷. Se utilizó por primera vez el concepto de fibrilación auricular focal.

Diversos trabajos han demostrado que este sustrato fisiopatológico se corresponde muy bien con pacientes que presentan FAP¹⁸.

Un estudio histológico en animales demostró la presencia de bandas de músculo liso con alteraciones en la duración del potencial de acción y velocidad de conducción que favorecían la reentrada, así como la presencia de disociación longitudinal y falta de orientación de los haces musculares¹⁹.

En el grupo de pacientes con FA persistente y, aún más, los pacientes con FA persistente de larga data, el mantenimiento de la arritmia depende más de la presencia de rotores²⁰. Estos están constituidos por un núcleo rotador que genera una onda de activación en espiral de la aurícula izquierda. Los rotores pueden ser estables y fijos, o variables, y desplazarse dentro de la aurícula²¹. Haisguerre ha correlacionado el número de rotores con la antigüedad de la arritmia²².

De estos conceptos se desprende que la ablación de la FA difiera en su aproximación dependiendo de si esta es paroxística o persistente.

TÉCNICAS DE ABLACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA

RADIOFRECUENCIA

La identificación de los focos ectópicos que desencadenaban la FA¹⁷ y que se encontraban dentro de las venas pulmonares llevó a desarrollar una estrategia de la ablación directa del foco mediante la aplicación de radiofrecuencia²³. Sin embargo, esta estrategia presentaba grandes limitaciones y determinaba la existencia de procedimientos de gran duración, por lo cual rápidamente se optó por el aislamiento segmentario de la vena pulmonar (VP).

Esta nueva estrategia consiste en introducir dentro de la VP un catéter circular duodecapolar para obtener el registro de la activación eléctrica de la vena y, mediante la realización de una lesión lineal en la porción antral de la misma, lograr el aislamiento eléctrico de esa vena. De allí que el procedimiento se denomine aislamiento de la vena pulmonar (AVP). Este consiste en lograr una línea de bloqueo que impida el ingreso del estímulo auricular así como la salida de la actividad ectópica de la vena pulmonar, denominado potencial de la vena pulmonar (PVP), y de esta forma lograr un bloqueo bidireccional del impulso eléctrico²⁴.

Una vez completada la línea de bloqueo se constata la persistencia de este, estimulando a cada lado de la línea (desde la aurícula izquier-

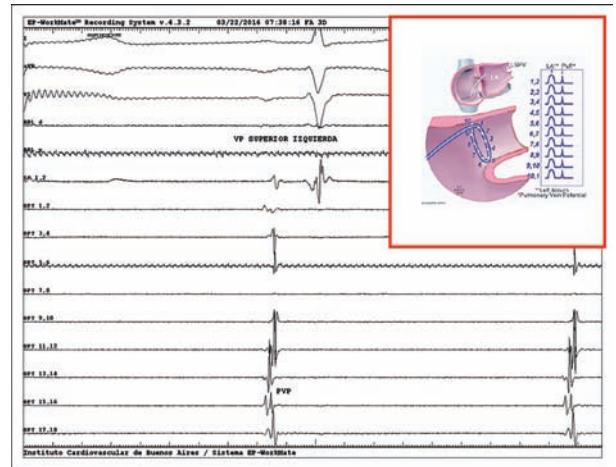


Figura 1. Registro endocavitario con catéter Optima de la vena pulmonar superior izquierda, donde se observa un doble componente eléctrico: far field auricular y potencial de vena pulmonar (PVP).

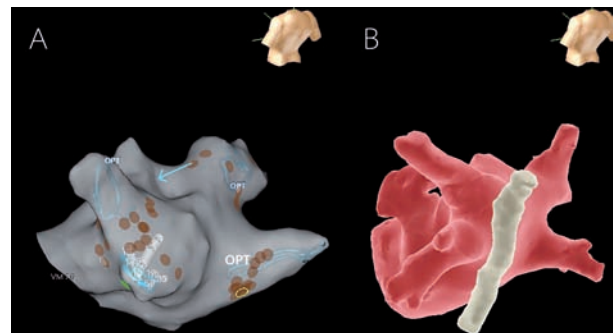


Figura 2. A. Reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda con sistema Ensite NAVX, donde se aprecia la localización del catéter circular Optima (marcado con las letras OPT) y el catéter de ablación (flecha celeste). B. Reconstrucción de aurícula izquierda a partir de tomografía computada multicorte para observar la posición del esófago.

da y desde la VP) para confirmar la ausencia de conducción en ambos sentidos²⁵ (Figura 1).

Llegados a este punto, se había logrado disminuir la incidencia de estenosis de la vena pulmonar al cambiar la ablación focal por la ablación antral, así como acortar la duración del procedimiento. Sin embargo, otras dificultades aparecían como las variaciones anatómicas en cuanto al drenaje de las venas pulmonares. Al estar el procedimiento dirigido por radioscopia, en ocasiones la presencia de una vena supernumeraria o la presencia de un tronco venoso común dejaba en el camino una vena sin tratar y la tasa de recurrencia aumentaba. Fue así que la incorporación de la tomografía computada (TC) cardíaca de alta resolución y los sistemas de mapeos electroanatómicos ayudaron a precisar las características anatómicas de las venas, identificar estructuras nobles como la orejuela izquierda y la posición del esófago y, así, evitar complicaciones²⁶ (Figura 2, A y B).

Si bien los resultados obtenidos con esta aproximación son variables y dependen de la experiencia de cada grupo especializado en el tratamiento de esta arritmia, una base de datos mundial reporta una tasa de éxito libre de fibrilación auricular sin antiarrítmicos del 70% al año y de complicaciones del 4,5%²⁷. Los resultados de nues-

Tabla 1. Resultados del aislamiento de venas pulmonares mediante ablación por radiofrecuencia en el ICBA entre 2009 y 2015.

Tipo de presentación	Una sola ablación (n: 792)		Dos ablaciones (n: 208)	
	Libre de FA	Recurrencia al año	Libre de FA	Recurrencia al año
FA paroxística	69,72%	30,28%	79,29%	20,71%
FA persistente	56,94%	43,06%	60,00%	40,00%

Tabla 3. Resultados del aislamiento de venas pulmonares mediante ablación por criobalón en el ICBA entre 2013 y 2015.

Tipo de presentación	N: 160	Libre de FA	Recurrencia al año
FA paroxística	91,8 %	75,4%	24,6%
FA persistente	8,2%	61%	39%

tra experiencia con una casuística obtenida de la realización de mil procedimientos (91% FA paroxística y 9% persistente) se exponen en las **Tablas 1 y 2**.

CRIOABLACIÓN

En los últimos 10 años otras tecnologías han sido desarrolladas para el tratamiento invasivo de la FA. Muchas han sido las motivaciones: mejorar los resultados, disminuir las complicaciones y, la más importante de todas a nuestro entender, simplificar el procedimiento, asegurando que en la mayor parte del mundo se pueda realizar la ablación de la fibrilación auricular y así combatir esta nueva epidemia tal cual fuera definida en el año 2000 por el Dr. E. Braunwald²⁸.

El sistema se compone de un balón distensible que en su interior se rellena de óxido nitroso como refrigerante llegando a obtener temperaturas tan bajas como -80°C por el fenómeno de Joule Thomson. Este dispositivo se progresa por una vaina de punción transeptal especialmente diseñada para tal fin. El centro del balón presenta un conducto que permite avanzar un catéter circular de 10 polos para el mapeo de las VP y monitoreo de la desconexión durante la aplicación de la crioterapia. Se realiza una aplicación de 240 segundos a una temperatura de -45°C en promedio (**Figura 4**). Debido a que la complicación más frecuente es la parálisis del nervio frénico, se realiza su estimulación constatando la integridad del mismo durante la aplicación en las VP derechas. El procedimiento es más simple y más corto, por lo cual se considera una estrategia favorable en pacientes con FAP, corazón estructuralmente sano y anatomía de venas pulmonares normales. No es aconsejable en pacientes con presencia de tronco venoso común o venas derechas supernumerarias²⁹.

Finalmente, cabe destacar que la preparación, seguimiento e indicación de la ablación son las habituales y comunes a los otros procedimientos.

Múltiples estudios han demostrado una alta tasa de éxito aguda y una corta curva de aprendizaje como el STOP-AF³⁰. Además, este estudio demostró una baja tasa de estenosis de la vena pulmonar (0,9%), taponamiento cardíaco (0,57%) y ACV o accidente isquémico transitorio (0,32%), como así también fístula atrio esofágica. La incidencia de parálisis diafragmática por lesión del nervio frénico fue del 6,7%. En todos los casos fueron transitorias y ocurrieron con los balones de primera generación, no así con los de segunda, que son con los que se cuenta en la actualidad.

Tabla 2. Complicaciones asociadas a la ablación de FA por radiofrecuencia.

Tipo de complicación	N	%
Taponamiento	16	1,6
Pericarditis	5	0,5
AIT	2	0,2
Parálisis frénica	1	0,1
Complicaciones vasculares		
Fístula arteriovenosa	3	0,3
Pseudoaneurisma	8	0,8
Sangrado punción femoral	10	1
Hemotórax	1	0,1
Total	46	4,6

En nuestra experiencia en 160 casos consecutivos obtuvimos los resultados expuestos en **Tabla 3**.

TÉCNICAS DE ABLACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR PERSISTENTE

ABLACIÓN DE ELECTROGRAMAS DE COMPLEJOS FRACCIONADOS AURICULARES

Como ya hemos descrito previamente, el sustrato arritmogénico de la FA persistente (FAPE) es bastante diferente.

En general, se trata de pacientes con una enfermedad auricular más avanzada, evidenciada por el tamaño auricular, una larga historia de arritmia en años y requerimiento de medidas extremas para la conversión a ritmo sinusal. Dentro de estas últimas se destacan la cardioversión farmacológica, de baja eficacia, y la cardioversión eléctrica, con alta tasa de recurrencia y pobre mantenimiento de ritmo sinusal a corto plazo con requerimientos de tratamientos antiarrítmicos crónicos con escasos resultados. Por todo esto se comprenderá que el protocolo utilizado debe ser más extenso, dado que no solamente eliminaremos los PVP sino también los gatillos que se encuentren en la aurícula izquierda, vena cava superior y *ostium* del seno coronario.

Los sistemas de mapeo han demostrado la existencia de electrogramas auriculares fraccionados y complejos (CFAE: *complex fractioned atrial electrograms*) que pueden corresponder a sitios de fibrosis con conducción lenta dando el sustrato electrofisiológico para la perpetuación de la arritmia. Estos CFAE son de baja amplitud, alta frecuencia y larga duración. Una vez que se encuentra una zona con estas tres características se procede a su eliminación mediante la aplicación de radiofrecuencia. Su ubicación más frecuente es la pared posterior, el *septum* anterior y el *ostium* del seno coronario³¹.

Los resultados en los diferentes ensayos aleatorizados no han demostrado la superioridad de esta estrategia, por lo cual está siendo abandonada³².

ABLACIÓN LINEAL

Una de las estrategias propuestas para lograr la permanencia del ritmo sinusal en pacientes con FAPE de larga data fue la realización de líneas de bloqueo a nivel del techo de la aurícula izquierda y a nivel del istmo mitral izquierdo –zona comprendida entre la porción distal del seno coronario y el borde inferior de la VP inferior izquierda– para impedir circular el frente de onda dentro de la aurícula izquierda y disminuir la masa crítica de tejido excitable en un

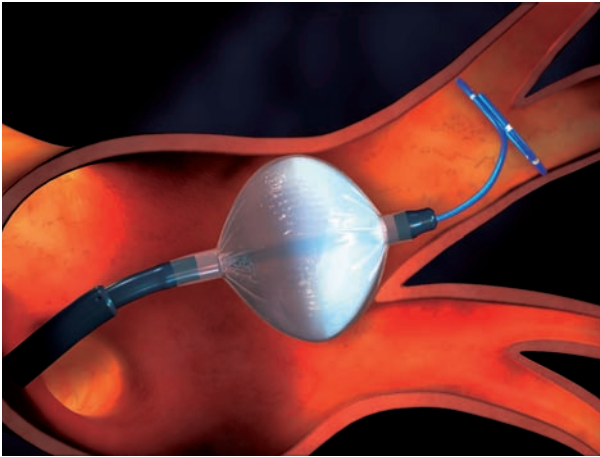


Figura 4. Criobalón ubicado dentro de una vena pulmonar justo antes de iniciar el proceso de congelamiento.

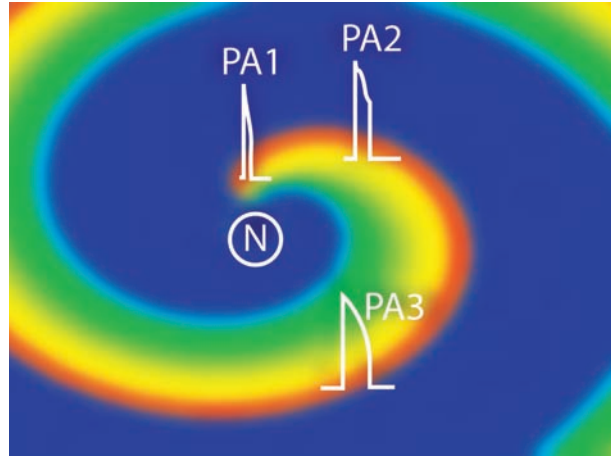


Figura 5. Frente de activación de onda de un rotor.

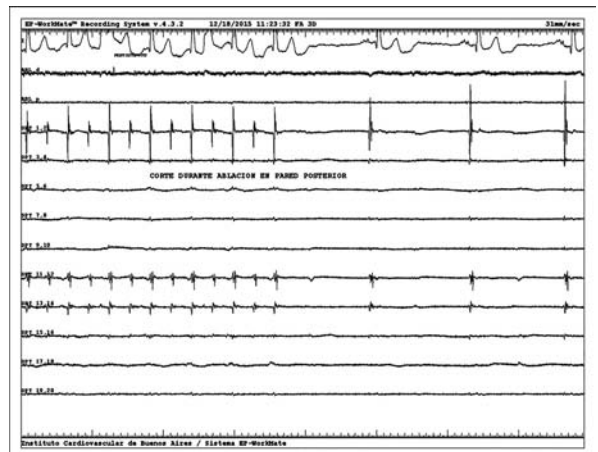
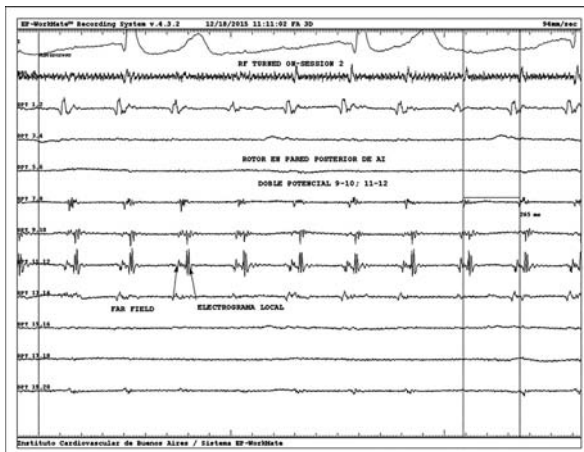


Figura 6. A. Registro de un rotor durante la ablación de FA. Se observa en el registro con el catéter Optima en los electrodos 9-10 y 11-12 un potencial dentro de la vena pulmonar que presenta intervalos regulares. B. Corte de FA durante la ablación de un rotor en la pared posterior de la AI con catéter de radiofrecuencia.

35%. Recientemente, se ha agregado la realización de una línea a nivel del *septum* anterior. Si bien en el seguimiento se observó una disminución en la recurrencia de FA, se desencadenaban otras arritmias que hasta ese momento el paciente no había presentado, como el aleteo auricular izquierdo y las taquicardias auriculares re-entrantes (proarritmia) en un 14% de los casos. El papel de las líneas en este grupo de pacientes sigue siendo controvertido³³.

En nuestra experiencia, la utilización de un protocolo escalonado, tal cual lo propuso Haisaguerre en el año 2005³⁴, consiste en el aislamiento de las venas pulmonares, continuando con los CFAE. En el caso de que la arritmia se organizara en una reentrada, se continúa con la realización de líneas a nivel del istmo, techo y *septum* anterior, logrando la presencia de ritmo sinusal en el 70% de los casos tras 12 meses de seguimiento y la realización de al menos dos procedimientos. La incidencia de proarritmia fue del 12%.

ABLACIÓN DE ROTORES

En los últimos años, algunos investigadores han propuesto que la FA podría sostenerse debido a una reentrada focal que propaga su frente de onda en forma de espiral denominada rotor (**Figura 5**).

De esta manera, en un mapeo de activación podrían identificarse estos focos regulares y fijos que alimentarían y mantendrían la activación de la aurícula izquierda más allá de las VP. Para tal fin se han desarrollado distintos *software*, como el Cardiolsight³⁵ o el Topera (**Figura 6 A y B**).

Dos estudios denominados FIRM³⁶ y CONFIRM³⁷ han demostrado la utilidad de este enfoque obteniendo la presencia de ritmo sinusal en el 74% de los pacientes con un solo procedimiento, con un porcentaje libre de eventos a los tres años del 77,8% comparado con 38,5% en aquellos pacientes a quienes no se les aplicó esta técnica^{11,12}.

INDICACIONES ACTUALES DE ABLACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR

El análisis de la estrategia de tratamiento en pacientes con FA excede los objetivos de esta revisión. Sin embargo, cabe mencionar que las guías actuales de tratamiento, tanto la estadounidense como la europea y la argentina, recomiendan la ablación en pacientes con FAP, sin cardiopatía estructural, intolerantes a las drogas antiarrítmicas o refractarios a ellas,

como indicación clase I nivel de evidencia A¹¹⁻¹³. Esta indicación está basada en ensayos que han demostrado la superioridad de la ablación mediada por catéter para lograr el mantenimiento del ritmo sinusal.

En el grupo de pacientes con FAPe, si bien la eficacia es menor que en la FAP, también se la considera como la mejor estrategia si son sintomáticos, refractarios o intolerantes al tratamiento farmacológico, con indicación clase II y nivel de evidencia A. En los pacientes con fibrilación auricular persistente de larga data (>12 meses), las guías lo recomiendan con menor énfasis, ya que la propone como una indicación clase II y nivel de evidencia B. No obstante, las recomendaciones son sólo guías y debe evaluarse cada caso en particular así como las situaciones especiales particulares no contempladas en ellas, tales como la ablación como tratamiento de primera línea, la ablación en ancianos, en el síndrome taquicardia bradicardia y la taquicardiomiopatía por FA en pacientes asintomáticos por palpitaciones.

FUTURO EN ABLACIÓN DE FA

La ablación de la FA no sólo es un tema apasionante sino que además se encuentra en constante evolución, buscando lograr el control total de esta arritmia altamente prevalente, invalidante y de complejo manejo.

Así pues, nuevas estrategias y tecnologías se están desarrollando para la obtención de mejores resultados.

La utilización de la ecografía intracardiaca de rutina en este tipo de procedimientos agregará seguridad al procedimiento y eficacia, ya

que no solo objetiva las alteraciones anatómicas de cada paciente en particular sino que permite monitorizar la presencia de complicaciones en tiempo real y bajo visualización directa.

El desarrollo de catéteres con control de la presión ejercida en la pared de la aurícula izquierda mejora la eficacia de la lesión así como disminuye la tasa de complicaciones.

La utilización de la energía láser y los catéteres de ablación multipunto aportan eficacia al procedimiento, aunque los resultados finales de su evaluación en el escenario clínico aún no han finalizado.

Finalmente, los sistemas de navegación no fluoroscópicos permitirán disminuir el nivel de radiaciones tanto para el paciente como para el personal interviniente, convirtiendo al procedimiento en uno más seguro.

CONCLUSIÓN

La ablación de la fibrilación auricular es la técnica más utilizada en la actualidad para el abordaje de esta arritmia. Se encuentra posicionada como el tratamiento de elección para pacientes sintomáticos y refractarios a drogas antiarrítmicas. El perfeccionamiento de dicha técnica y la aparición de alternativas con diferentes tipos de energía aumentaron la eficacia de esta ablación. Con el desarrollo de nuevas tecnologías que mejoren los resultados, la ablación de la fibrilación auricular podría ganar lugar como tratamiento de primera línea para el abordaje de dicha patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(8):949-53.
2. 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(5):469-73.
3. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh B, Bailey K, Abhayaratna W, Seward J, 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(2):119-25.
4. 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(10):946-952.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8): 983-988.
6. Naccarelli GV, Hynes BJ, Wolbrette DL, Bhatta L, Khan M, Samii S, et al. Atrial fibrillation in heart failure. Prognostic significance and management. *JCE* 2003;14(12):281-286.
7. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J med* 2006;119(5):448.e1-448.e19.
8. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, DePaola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(4):333-40.
9. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryo-balloon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP-AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1713-23.
10. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354(9):934-41.
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
12. Camm J, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413.
13. Gonzalez J, Abello M. Consenso de Fibrilación Auricular. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(1):1-28.
14. Lewis T. Atrial fibrillation. In: *Clinical Electrocardiography*. 5th ed. London, UK: Shaw and Sons; 1931:87-100.
15. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67:200-20.
16. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-68.
17. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
18. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Yu WC, Lee SH, Lin YK, et al. Pulmonary vein electrogram characteristics in patients with focal sources of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(9):953-9.
19. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol* 2003;551:801-13.
20. Schricker AA, Lalani GG, Krummen DE, Narayan SM. Rotors as drivers of atrial fibrillation and targets for ablation. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(8):509.
21. Winfree AT. Spiral waves of chemical activity. *Science* 1972;175(4022):634-6.
22. Haisaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130(7):530-8.
23. Jais P, Haisaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95(3):572-6.
24. Scazzuso F, Rivera S, Sammartino V. Aislamiento de las venas pulmonares como tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Arg Cardiol* 2012;80(1):21-6.

25. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101(12):1409-17.
26. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999;100(11):1203-8.
27. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety on Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(1):32-8.
28. Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360-69.
29. Orosco A, Giniger A, Albina A, Rivera S, Vergara J, Fontinier V, et al. Experiencia preliminar de crioablación con catéter balón en fibrilación auricular paroxística: serie de 100 casos. *Rev Argent Cardiol* 2015;5(83):435-9.
30. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1713-23.
31. Nademanee K, Mc Kenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(11):2044-53.
32. Verma A, Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 2010;31(11):1344-56.
33. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with the segmental pulmonary vein isolation as initial approach ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(3):243-8.
34. Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanism of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(11):1138-47.
35. Haïssaguerre M, Hocini M, Shah AJ, Derval N, Sacher F, Jaïs P, et al. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(6):711-7.
36. Narayan SM, Wright M, Derval N, Jadidi A, Forclaz A, Nault I, et al. Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping: evidence for localized drivers, rate acceleration, and non local signals etiologies. *Heart Rhythm* 2011;8(2):244-53.
37. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: the Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation: CONFIRM trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(7):628-36.