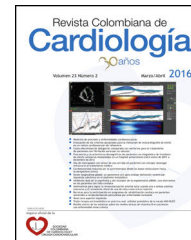




SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



## ARTÍCULO ESPECIAL

### Costos asociados a la fibrilación auricular

### Costs associated with atrial fibrillation



Juan Carlos Díaz-Martínez<sup>a,b,c</sup>, Mauricio Duque-Ramírez<sup>a,b,c,\*</sup>,  
Jorge Eduardo Marín-Velásquez<sup>a,c,d</sup>, Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal<sup>a,b,c,d</sup>,  
Jorge Enrique Velásquez-Vélez<sup>a,b,c,e,f</sup> y William Uribe-Arango<sup>a,b,f</sup>

<sup>a</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Electrofisiología Clínica las Américas, Medellín, Colombia

<sup>d</sup> Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

<sup>e</sup> Clínica Somer, Rionegro, Colombia

<sup>f</sup> Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2016

### La fibrilación auricular y su asociación histórica con morbilidad y mortalidad

Durante siglos, médicos de todo el mundo observaron cómo la presencia de un ritmo irregular y débil se asociaba con un mal pronóstico debido a una alta probabilidad de muerte. William Harvey (1628) estudió de manera meticulosa la fisiología cardiovascular y fue uno de los primeros en asociar el latido cardíaco con el pulso periférico, estableciendo el origen del latido en las aurículas, particularmente en la derecha. Entre sus observaciones, describe lo que pudo haber sido la primera observación *in vivo* del corazón fibrilando:

“...he notado, que después de que el corazón como tal, e incluso la aurícula están deteniendo su latido y parecen estar cercanas a la muerte, que un movimiento obscuro,

de palpitación/ondulación continuaba claramente en la sangre auricular derecha”.

En su *Tratado de los males del corazón* (“*Traite des Maladies du Coeur*”, 1774), Jean Baptiste de Senac establece la relación entre las palpitaciones irregulares y las alteraciones estructurales de la válvula mitral y tricúspide (ya sea por estenosis o por insuficiencia), dilucidando cómo “*la distensión de las paredes del corazón hacen inevitables las palpitaciones*”. Es tan fuerte la asociación entre valvulopatía mitral y fibrilación auricular que durante el siglo XVIII se consideraba esta arritmia como diagnóstica de estenosis mitral. Adicionalmente, Senac describe cómo las palpitaciones pueden aparecer después de una ingesta copiosa, y que la ingesta de quinina con ruibarbo lograba la desaparición de estas arritmias (estableciendo de esta manera las bases para el uso futuro de los antiarrítmicos).

Ya en 1907, MacKenzie publica sus estudios sobre el pulso yugular, y describe cómo en pacientes con pulso irregular ocurre la pérdida de la onda a (representativa de la contracción atrial)<sup>1</sup>. Por esa misma época, Sir Thomas Lewis en su correspondencia con William Einthoven registra por primera vez el electrocardiograma de la fibrilación auricular,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co  
(M. Duque-Ramírez).

logrando la correlación entre la actividad eléctrica atrial y la anomalía del pulso<sup>2</sup>. No tardó mucho en lograr asociar la arritmia con otras condiciones predisponentes, particularmente endocarditis, hipertensión y alteraciones tiroideas<sup>3</sup>. Así mismo, apareció en la primera mitad del siglo xx la primera descripción de taquicardiomiopatía, al encontrar pacientes con fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida que desarrollaban síntomas de falla, los cuales desaparecían al realizar control del ritmo con antiarrítmicos (quinidina)<sup>4</sup>. Es decir, se establecía la fibrilación auricular como causa y efecto de otras condiciones mórbidas; no obstante, el armamentario terapéutico se limitaba al uso de digital para el control de la respuesta ventricular y el control del ritmo (mediante cardioversión eléctrica y/o quinidina). La anticoagulación no era el estándar de manejo y se centraba su recomendación a periodos de tiempo limitados en pacientes con valvulopatía reumática. No fue sino hasta 1978, cuando se logró demostrar la correlación entre fibrilación auricular y enfermedad embólica cerebral, siendo un factor de riesgo significativo tanto en pacientes con enfermedad reumática mitral como en aquellos sin valvulopatía mitral<sup>5</sup>. Esto llevó a la aparición de varios estudios hacia finales de la década de los 80 y principios de los 90, en los que se demostró la efectividad de la anticoagulación con warfarina en la prevención de eventos embólicos, llevando a la incorporación de la terapia anticoagulante oral en las guías de manejo<sup>6-10</sup>.

En resumen, durante siglos la fibrilación auricular se ha asociado con un pronóstico ominoso y solo en las últimas tres décadas se ha encontrado en la anticoagulación una terapia que logre disminuir de manera eficaz (mas no eliminar) los riesgos asociados a la arritmia. A pesar de esto, la fibrilación auricular es con frecuencia menospreciada y muchos pacientes dejan de recibir tratamiento apropiado de acuerdo con las guías de atención. La adherencia a las guías de manejo de cada país se asocian no solo con mejor atención médica y disminución de la tasa de eventos adversos, sino también con disminución en los costos de atención, tanto directos como indirectos<sup>11-13</sup>. Al basarse en la mejor evidencia disponible, se buscan las estrategias más efectivas para así establecer el concepto de costo-efectividad. A continuación se evaluarán los costos asociados a las distintas intervenciones en fibrilación auricular y los beneficios que se derivan de las mismas, con el fin de identificar las estrategias costo-efectivas.

## Costos hospitalarios e impacto de la enfermedad

En la década del 2000-2010, el número de hospitalizaciones asociadas a fibrilación auricular en los Estados Unidos, aumentó en un 14-23%, con aproximadamente 3 millones de pacientes hospitalizados, lo cual se traduce en un incremento en los costos de atención hospitalaria<sup>14,15</sup>. De manera llamativa, el mayor aumento se presentó en el grupo de pacientes entre 35 y 49 años, con un incremento relativo del 16,6%<sup>15</sup>. En este mismo periodo de tiempo, en Colombia hubo un aumento del 10,4% en el número de casos nuevos de fibrilación auricular, para un total de 1.995 muertes atribuibles<sup>16</sup>. En total, durante esa década

la fibrilación auricular generó en Colombia la pérdida de 137.732 años de vida saludable y aumentó de manera significativa los años de vida con discapacidad. La mayoría de los pacientes se hospitalizan por causas cardiovasculares (principalmente manejo de la arritmia y falla cardíaca descompensada); para los pacientes que son hospitalizados, la mortalidad es cercana al 1%, pero puede ser de hasta 8% en pacientes con falla cardíaca concomitante y de 9,4% en pacientes con ataque cerebro-vascular hemorrágico<sup>15,17</sup>. Los costos de la fibrilación auricular no se distribuyen de manera uniforme, sino que sufren cambios a lo largo de la vida del paciente: en el mes que sigue al diagnóstico y en el que precede a la muerte, la mayor parte de los costos se relaciona con la atención hospitalaria, mientras que en la etapa crónica los costos están relacionados con visitas médicas, consultas por urgencias y hospitalizaciones por descompensaciones agudas. De igual manera, existen características del paciente que predicen costos: en la fase crónica, la presencia de comorbilidades (diabetes, falla cardíaca, insuficiencia renal o hepática) y edad avanzada predicen un mayor costo en la atención; en el mes que precede a la muerte la edad avanzada disminuye el costo total de la atención<sup>18</sup>. En términos generales, con el aumento en las tasas de hospitalización se presentó también un aumento relativo en los costos de hospitalización del 24%, los cuales representan el mayor gasto en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular y por ende, se deben buscar estrategias que disminuyan las tasas de hospitalización<sup>15,19</sup>.

En pacientes con ataque cerebrovascular isquémico, aquellos con fibrilación auricular tienen un mayor costo en la atención hospitalaria que el grupo de control (pacientes con ataque cerebro-vascular no relacionado con fibrilación auricular), dado por un aumento en los días de estancia y en los medicamentos; estas diferencias son mayores en pacientes con ataque cerebro-vascular leve a moderado mas no en aquellos con la forma severa<sup>20,21</sup>. A esto se suma el aumento en la incidencia de ataque cerebro-vascular relacionado con fibrilación auricular en las últimas tres décadas, especialmente de los eventos severos o discapacitantes y de los eventos en mayores de 80 años<sup>22</sup>.

## Estrategias para la detección de la fibrilación auricular

La detección de nuevos casos mediante el tamizaje es una estrategia costo-efectiva cuando se hace de manera oportunista (es decir, cuando se evalúan los pacientes que acuden espontáneamente a consulta) mientras que el tamizaje de toda la población en riesgo mediante citación no es una estrategia costo-efectiva<sup>23</sup>. En pacientes de 75 años, con base en los datos del estudio STROKES-TOP se logró encontrar que una estrategia de detección de fibrilación auricular utilizando un registro electrocardiográfico portátil es costo-efectiva<sup>24</sup>. De esta manera, se recomienda la toma de pulso en todos los pacientes que son evaluados por personal de la salud, para posteriormente realizar un electrocardiograma en quienes se encuentre irregularidad.

## Clínicas de fibrilación auricular y manejo basado en guías

La estrategia de atención de pacientes en clínicas especializadas en el tratamiento de su patología ha demostrado previamente ser una estrategia efectiva, que disminuye los marcadores de morbilidad y mortalidad, así como los costos de atención. En el caso de la fibrilación auricular, la creación de una clínica que utilice protocolos de atención basados en guías de atención clínica, se asocia con disminución de los costos de atención en comparación con la atención estándar, sin que se demostrara disminución en las tasas de mortalidad ni en la calidad de vida de los pacientes<sup>25,26</sup>.

## Manejo farmacológico

La terapia anticoagulante es uno de los pilares de manejo de los pacientes con fibrilación auricular, con el cual se obtiene disminución en la morbilidad y mortalidad asociada a eventos embólicos. A pesar de esto, gran cantidad de pacientes no reciben terapia anticoagulante, en buena parte por sobrevaloración del riesgo de eventos adversos asociados al medicamento. El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales ha permitido tener una opción distinta a la warfarina para la prevención farmacológica de la embolia en pacientes con fibrilación auricular.

### Warfarina

La medición del INR es el principal determinante de los costos de atención en pacientes con fibrilación auricular que son tratados con warfarina, con un promedio de 17 mediciones al año<sup>27</sup>. A pesar de estos costos, el uso de warfarina como estrategia de prevención de embolia en pacientes con fibrilación auricular y con al menos un factor de riesgo para esta, es una estrategia costo-efectiva<sup>28</sup>. El uso de clínicas de anticoagulación para el manejo de los pacientes con fibrilación auricular tratados con warfarina, disminuye costos y proporciona mayor costo-efectividad que el manejo estándar<sup>29,30</sup>.

### Nuevos anticoagulantes orales

Aunque los costos del medicamento son superiores para todos los nuevos anticoagulantes orales, un estudio reciente encontró costos similares entre el manejo con dabigatrán y warfarina en pacientes con fibrilación auricular de reciente diagnóstico, principalmente por disminución en los costos asociados a las consultas por urgencias y atención médica asociada; adicionalmente los pacientes tratados con dabigatrán tuvieron mayor adherencia al tratamiento<sup>31</sup>. De manera similar, un estudio realizado en nuestro medio, demostró que el dabigatrán es costo-efectivo respecto a la warfarina, con un registro de aumento de 0,37 años de vida ganados para la dosis de 150 mg y una razón de costo-efectividad incremental (ICER, su sigla en inglés) de \$23.078.506 por año de vida ajustado a calidad (QALY, su sigla en inglés)<sup>32</sup>. No obstante, el 94% de los costos asociados a la anticoagulación con dabigatrán corresponden al costo del medicamento, por lo cual una disminución en los costos de éste, tendría un impacto significativo en su costo-efectividad<sup>33</sup>.

En el caso de rivaroxabán, los costos asociados a hospitalización por fibrilación auricular son menores en pacientes tratados con este que con warfarina, pese a que los costos del tratamiento farmacológico son mayores<sup>34</sup>. Otros estudios han logrado demostrar la costo-efectividad del apixabán y rivaroxabán, sin que existan diferencias significativas entre uno y otro nuevo anticoagulante<sup>35</sup>. Por último, el edoxabán ha demostrado una probabilidad de costo-efectividad marginal, con un valor de 52.000 a 67.000€ por QALY. Esta costo-efectividad es mayor en los pacientes de mayor edad; nuevamente, una disminución de apenas el 10% del valor del medicamento podría tener un impacto importante<sup>36</sup>. Vale la pena resaltar que el costo de estos medicamentos impacta de manera directa los cálculos de costo-efectividad, por lo cual la disminución de los mismos sería ideal para mejorar este aspecto. De igual forma, los análisis de costo-efectividad se basan en las condiciones propias de cada país, de modo que los resultados no son extrapolables a otros países<sup>37</sup>.

## Cardioversión eléctrica

Aproximadamente un 4,26% de los pacientes hospitalizados por fibrilación auricular son llevados a cardioversión eléctrica, siendo este tipo de tratamiento más frecuente en hombres (58,4% versus 41,6%) entre 41 y 64 años de edad con menor cantidad de comorbilidades<sup>14</sup>. En pacientes que recibieron cardioversión eléctrica, los costos de atención y la estancia hospitalaria fueron significativamente menores; no obstante, se debe tener en cuenta que tenían menos comorbilidades y esto pudo impactar los costos. Por último, la cardioversión eléctrica se asocia a una menor tasa de eventos adversos en comparación con la cardioversión farmacológica, aunque de acuerdo con los costos del procedimiento en cada país puede ser más costosa<sup>38</sup>.

## Control del ritmo vs. control de la respuesta

En pacientes con fibrilación auricular persistente, la estrategia de control de la respuesta ventricular se asocia con menores costos de atención que la estrategia de control del ritmo. Estos costos son mayores en personas de edad avanzada y con mayor número de comorbilidades y están dados por uso más frecuente de cardioversiones eléctricas, fármacos antiarrítmicos y estancia hospitalaria<sup>39-41</sup>.

## Ablación para el manejo de la fibrilación auricular

Los pacientes sometidos a aislamiento de venas pulmonares tienen una disminución en la recurrencia de fibrilación auricular y una mejoría significativa en la calidad de vida en comparación con aquellos que reciben antiarrítmicos, siendo una estrategia aparentemente costo-efectiva<sup>42,43</sup>. No obstante, la costo-efectividad de la ablación para el manejo de la fibrilación auricular depende en gran medida de la tasa de éxito y de las complicaciones de cada centro, por lo cual no se pueden extrapolar fácilmente los resultados<sup>44</sup>. Adicionalmente, las evaluaciones a largo plazo tienen un mejor perfil de costo-efectividad; lo mismo sucede cuando

se realiza la intervención en pacientes jóvenes en comparación con mayores de 50 años. En este último grupo es posible que una estrategia que utilice inicialmente antiarrítmicos tenga un mejor perfil de costo-efectividad<sup>45,46</sup>. De igual forma, quizá el uso de ablación como estrategia de primera línea para el manejo de la fibrilación auricular no sea costo-efectivo, excepto en pacientes jóvenes<sup>44,47</sup>.

En quienes se documenta *flutter* atrial (sin fibrilación auricular demostrada), la estrategia de ablación secuencial (en comparación con la estrategia profiláctica de *flutter* más aislamiento de venas pulmonares), se asocia con disminución de los costos de atención y de la tasa de complicaciones, convirtiéndose en una estrategia costo-efectiva<sup>48</sup>.

Por último, el uso de imágenes diagnósticas (tomografía computarizada, ecocardiografía transesofágica, ecocardiografía intracardiaca) es frecuente previo al aislamiento de venas pulmonares. Un estudio reciente realizado en Estados Unidos encontró que se utilizó ecocardiografía transesofágica, tomografía computarizada y ecocardiografía intracardiaca en el 53%, 44% y 67% de los casos respectivamente; solo en el 6% se utilizó resonancia magnética cardíaca. A pesar de ello, los costos asociados al uso de imágenes fueron relativamente bajos, representando solo el 6% de los costos del procedimiento<sup>49</sup>.

## Cierre percutáneo de la orejuela

En un escenario de vida real, el cierre percutáneo de la orejuela se asocia con una mayor tasa de eventos adversos que lo reportado en estudios clínicos (24% vs. 10,1% reportado en el primer año del PROTECT AF y 4,2% en el PREVAIL)<sup>50-52</sup>. Estas incluyen complicaciones vasculares en 4,5%, necesidad de cirugía cardiovascular en 3,4% y embolias en el 3,3% y se asocian de manera directa con el volumen de procedimientos realizados al año (siendo tan alta como 46% en hospitales con menos de tres procedimientos al año vs. 3% en hospitales con más de 17 procedimientos al año)<sup>50</sup>. Esto impacta de manera directa los costos, los cuales son menores en los hospitales con mayor volumen. De manera interesante, el uso de eco intracardiaco se asoció con una menor estancia hospitalaria (2,89 vs. 4,62 días de hospitalización) sin aumentar los costos de la atención<sup>50</sup>. En concordancia con la anterior, un estudio reciente de costo-efectividad logró demostrar que en pacientes con contraindicación absoluta para recibir warfarina, el cierre de orejuela pasa a ser costo-efectivo respecto al ASA a los 5 años y respecto a apixabán a los 7 años. Adicionalmente, ahorra costos a los 7 años respecto al ASA y a los 8 años de manejo con apixabán<sup>53</sup>.

## Conclusión

La fibrilación auricular es una enfermedad costosa para la sociedad y para los sistemas de salud, no solo por los costos directos de atención sino además por la pérdida de años laborables. Los análisis de costo-efectividad son herramientas que permiten establecer políticas de salud pública, que buscan una distribución de los recursos en salud que proporcione los mayores beneficios para la comunidad. En nuestro medio son pocos los datos que permiten establecer la costo-efectividad de las distintas intervenciones (tanto farmacológicas como no farmacológicas) para el manejo de

la fibrilación auricular. Hasta que no se realicen estas evaluaciones en nuestro medio, el tratamiento de los pacientes se debe basar en las guías de manejo clínico con el fin de asegurar un tratamiento médico adecuado sin incurrir en sobrecostos innecesarios.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. MacKenzie J. The interpretation of the pulsations in the jugular veins. *Am J Med Sci.* 1907;134:12-34.
2. Lewis T. Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart. *Heart.* 1910;1:306-72.
3. Yater W. Pathologic changes in auricular fibrillation and in allied arrhythmias. *Arch Intern Med.* 1929;43:808-38.
4. Phillips E, Levine S. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: A cause of reversible heart failure. *Am J Med.* 1949;7:478-89.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28:973-7.
6. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet (London, England).* 1989;1:175-9.
7. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *New Eng J Med.* 1990;323:1505-11.
8. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84:527-39.
9. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:349-55.
10. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carlner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *New Eng J Med.* 1992;327:1406-12.
11. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1690-8.
12. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10:403-11.
13. Vestergaard AS, Ehlers LH. A health economic evaluation of stroke prevention in atrial fibrillation: guideline adherence versus the observed treatment strategy prior to 2012 in Denmark. *Pharmaco Economics.* 2015;33:967-79.
14. Rochlani YM, Shah NN, Pothineni NV, Paydak H. Utilization and predictors of electrical cardioversion in patients hospitalized for atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:8956020.
15. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for health-care planning. *Circulation.* 2014;129:2371-9.
16. Romero M, Chávez D. Carga de enfermedad atribuible a fibrilación auricular en Colombia (2000-2009). *Rev Colomb Cardiol.* 2014;21:374-81.

17. Cotte FE, Chaize G, Gaudin AF, Samson A, Vainchtock A, Fau-chier L. Burden of stroke and other cardiovascular complications in patients with atrial fibrillation hospitalized in France. *Europace*. 2016;18:501–7.
18. Bennell MC, Qiu F, Micieli A, Ko DT, Dorian P, Atzema CL, et al. Identifying predictors of cumulative healthcare costs in incident atrial fibrillation: a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4.).
19. Kassianos G, Arden C, Hogan S, Baldock L, Fuat A. The non-anticoagulation costs of atrial fibrillation management: findings from an observational study in NHS Primary Care. *Drugs Context*. 2014;3:212254.
20. Castañeda-Cardona C, Coral-Casas J, Rueda JD, Díaz CE, Rueda MC, Rosselli D. Análisis de costos de atención de infarto cerebral agudo con o sin fibrilación auricular. *Act Neurol Colomb*. 2014;30:78–82.
21. Hannon N, Daly L, Murphy S, Smith S, Hayden D, Ni Chroinin D, et al. Acute hospital, community, and indirect costs of stroke associated with atrial fibrillation: population-based study. *Stroke*. 2014;45:3670–4.
22. Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130:1236–44.
23. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9:1–74, iii-iv, ix-x.
24. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace*. 2015;17:1023–9.
25. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1128–35.
26. Zimetbaum P, Reynolds MR, Ho KK, Gaziano T, McDonald MJ, McClennen S, et al. Impact of a practice guideline for patients with atrial fibrillation on medical resource utilization and costs. *Am J Cardiol*. 2003;92:677–81.
27. Hallinen T, Martikainen JA, Soini EJ, Suominen L, Aronkyto T. Direct costs of warfarin treatment among patients with atrial fibrillation in a Finnish health care setting. *Curr Med Res Op*. 2006;22:683–92.
28. Gage BF, Cardinali AB, Albers GW, Owens DK. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA*. 1995;274:1839–45.
29. Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, et al. Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharmacotherapy*. 2005;39:446–51.
30. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:1021–33.
31. Bancroft T, Lim J, Wang C, Sander SD, Swindle JP. Health care resource utilization, costs, and persistence in patients newly diagnosed as having nonvalvular atrial fibrillation and newly treated with dabigatran versus warfarin in the United States. *Clin Therapeut*. 2016;38, 545-56.e6.
32. Triana JJ, Castañeda C, Parada L, Otálora-Esteban M, Rosselli D. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:82–6.
33. Ali A, Bailey C, Abdelhafiz AH. Stroke prophylaxis with warfarin or dabigatran for patients with non-valvular atrial fibrillation-cost analysis. *Age Ageing*. 2012;41:681–4.
34. Laliberte F, Cloutier M, Crivera C, Nelson WW, Olson WH, Schein J, et al. Effect of rivaroxaban versus warfarin on health care costs among nonvalvular atrial fibrillation patients: observations from rivaroxaban users and matched warfarin users. *Adv Ther*. 2015;32:216–27.
35. Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2016.
36. Krejczyk M, Harenberg J, Wehling M, Obermann K, Lip GY. Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to warfarin in Germany. *BioMed Research Int*. 2015;2015:876923.
37. Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:451–62.
38. de Paola AA, Figueiredo E, Sesso R, Veloso HH, Nascimento LO. Effectiveness and costs of chemical versus electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;88(2–3):157–66.
39. Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, Van Veldhuisen DJ, Bosker HA, Kamp O, et al. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation—results from the RATE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Eur Heart J*. 2004;25:1542–9.
40. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Slee A, Blackhouse G, et al. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Int Med*. 2004;141:653–61.
41. Pietrasik A, Kosior DA, Niewada M, Opolski G, Latek M, Kaminski B. The cost comparison of rhythm and rate control strategies in persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;118:21–7.
42. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace*. 2015;17:215–21.
43. Shi L-Z, Heng RUI, Liu S-M, Leng F-Y. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2015;10:816–22.
44. Chang AY, Kaiser D, Ullal A, Perino AC, Heidenreich PA, Turakhia MP. Evaluating the cost-effectiveness of catheter ablation of atrial fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2014;3:177–83.
45. Aronsson M, Walfridsson H, Janzon M, Walfridsson U, Nielsen JC, Hansen PS, et al. The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace*. 2015;17:48–55.
46. Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Gaebel K, Campbell K, Healey JS, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation for rhythm control of atrial fibrillation. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:262809.
47. Neyt M, Van Brabant H, Devos C. The cost-utility of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and critical appraisal of economic evaluations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:78.
48. Gula LJ, Skanes AC, Klein GJ, Jenkyn KB, Redfearn DP, Manlucu J, et al. Atrial flutter and atrial fibrillation ablation - sequential or combined? A cost-benefit and risk analysis of primary prevention pulmonary vein ablation. *Heart Rhythm*. 2016.
49. Pokorney SD, Hammill BG, Qualls LG, Steinberg BA, Curtis LH, Piccini JP. Cost analysis of periprocedural imaging in patients

- undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114:266–71.
50. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, et al. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:42–8.
  51. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1–12.
  52. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2009;374:534–42.
  53. Reddy VY, Akehurst RL, Armstrong SO, Amorosi SL, Brereton N, Hertz DS, et al. Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. *Europace.* 2016.