

# FIBRILACIÓN AURICULAR: ESTADO ACTUAL

DR. CHRISTIAN KARMEVIC S.  
CARDIÓLOGO - ELECTROFISIÓLOGO.  
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
ckarmelic@clinicalascondes.cl

## RESUMEN

*La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente y a lo largo del tiempo ha mantenido su relevancia debido a su alta morbimortalidad.*

*Desde los trabajos iniciales para comprender su fisiopatología, pasando por las épocas farmacológicas y hasta los tiempos actuales que prometen cura en un alto porcentaje de los casos, esta patología ha centrado la atención de los clínicos debido a un escaso entendimiento de su génesis, la pobre respuesta general a las terapias disponibles y el riesgo asociado a la enfermedad tromboembólica.*

*La suma de los factores descritos hace difícil la toma de conductas y requiere siempre un análisis caso a caso para la mejor decisión individual.*

*Se revisarán aspectos de la fisiopatología, manejo actual y algunas perspectivas futuras de esta entidad.*

## SUMMARY

*Atrial Fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia and it is recognized as being responsible for significant morbidity and increased mortality.*

*If we think about the initial works to understand its pathophysiology, the pharmacologic therapy and the present time that promise a high percentage of cure, this disease had centered clinical attention because of a few knowledge of its onset, failure to therapy and high risk of thromboembolic stroke.*

*The sum of these factors makes a difficult clinical decision and always need a case to case analysis for better individual choice.*

*This work is a review of the pathophysiology, clinical management and future outlook of this entity.*

*Keywords: Atrial Fibrillation / physiopathology, Arrhythmia.*

ARTÍCULO RECIBIDO: 16-05-07

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 24-12-07

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica y según los estudios Framingham, su incidencia aumenta en forma muy importante con la edad, independiente de la patología cardiovascular asociada. Si en la quinta década de la vida tenemos una prevalencia de 0.5%, en la octava década esta aumenta a 8.8%, con una incidencia anual de 2% (1,2).

En la gran mayoría de los casos hay cardiopatía asociada, existiendo un grupo no despreciable de pacientes en los que no es posible demostrar la presencia de ésta. Este grupo puede variar entre el 15 y el 30% de los casos (3).

Los síntomas usualmente se relacionan con el deterioro hemodinámico producido y en ocasiones con un evento embólico secundario, causando importante morbilidad, mortalidad y altos costos para los sistemas previsionales de salud (1).

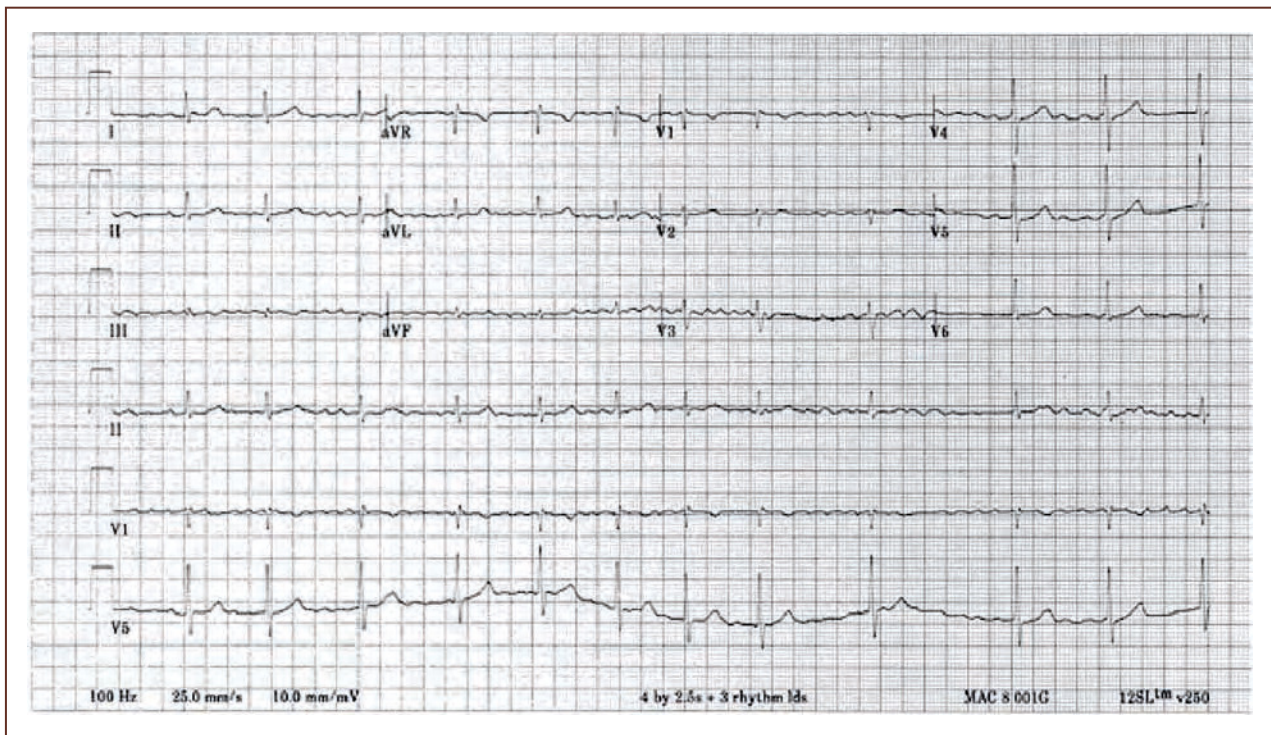
El manejo de esta entidad depende de las características clínicas de cada caso, con especial énfasis en la cardiopatía de base, los factores de riesgo embólico y las preferencias individuales de cada paciente, factor cada día más relevante en la toma de decisiones.

El objetivo de este trabajo es delinear los aspectos más relevantes de la fisiopatología, clasificación y presentación clínica de la fibrilación auricular, para luego discutir algunos elementos del manejo actual no invasivo e invasivo, terminando con algunas consideraciones respecto al futuro de esta entidad.

## FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La fibrilación auricular es una taquiarritmia supraventricular que se caracteriza por una activación auricular descoordinada que lleva a un deterioro de la función mecánica de la aurícula. El electrocardiograma de superficie muestra el reemplazo de las ondas P por ondas de oscilación rápida que varían en amplitud, forma y tiempo, asociadas a una rápida respuesta ventricular cuando la conducción aurículoventricular

**FIGURA 1. ECG DE UN PACIENTE EN FIBRILACIÓN AURICULAR, DONDE SE OBSERVA AUSENCIA DE ONDAS P e IRREGULARIDAD EN LA RESPUESTA VENTRICULAR**



está intacta (4) (Figura 1).

La génesis de esta entidad tiene relación, en general, con factores crónicos de cada paciente que actúan como sustrato (cardiopatía) y con factores agudos que actúan como gatillantes. Las cardiopatías asociadas más comunes son la Hipertensión y la Enfermedad Coronaria, sin embargo, en los países en vías de desarrollo, aún es habitual la asociación de fibrilación auricular con la presencia de enfermedad valvular de origen reumático (5).

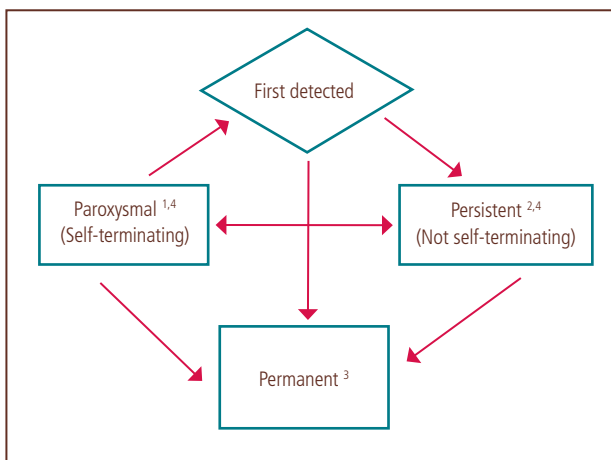
Los factores agudos más habituales de encontrar son la ingesta de alcohol, infarto de miocardio, pericarditis, miocarditis, embolia pulmonar, hipertiroidismo, posterior a cirugía cardíaca y en una afección aguda de las vías respiratorias. En casi el 80% de los casos, la presencia de fibrilación auricular se asocia con cardiopatía estructural como la enfermedad valvular, la enfermedad coronaria, la hipertensión, la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía dilatada y las cardiopatías congénitas, especialmente los defectos del septum interauricular (6). Uno de los sustratos más recientemente descritos son los impulsos generados en focos desde las venas pulmonares que actúan como gatillos en el miocardio auricular iniciando circuitos de reentrada (7). Si la velocidad de conducción y los períodos refractarios del tejido lo permiten, estos circuitos pueden sostenerse. En estos casos la iniciación y mantención de la fibrilación auricular dependerá de la actividad periódica de estos focos que se propagan hacia la aurícula y que interactúan con barreras anatómicas y funcionales llevando a la formación y fragmen-

tación de estos circuitos de reentrada (5).

Los factores agudos actúan en general por mecanismos inflamatorios o isquémicos, y según su persistencia en el tiempo pueden provocar episodios autolimitados o más permanentes. La persistencia en el tiempo se relaciona, además, con el remodelamiento estructural y eléctrico que la propia fibrilación auricular produce y su correspondencia con los factores estructurales. Al hablar de remodelación nos referimos a la dilatación auricular y al acortamiento de los períodos refractarios. Es conocido que mientras más tiempo se permanezca en fibrilación auricular, más difícil es recuperar ritmo sinusal. No es claro si esto se relaciona por completo al remodelamiento, pero el tiempo es un factor importante para la persistencia (8,9,10).

La clasificación de una patología debe ser lo más práctica posible, para que esta sea clínicamente útil y permita orientar la terapéutica. En la clínica se puede detectar un primer episodio de fibrilación auricular, que puede ser o no sintomático o autolimitado. Debe considerarse que habitualmente no hay certeza de la duración del episodio ni de la existencia de episodios previos. Si el paciente tiene dos a más episodios se considera que la arritmia es recurrente. Si la arritmia termina en forma espontánea se denomina paroxística y si se sostiene por más de siete días, persistente. La designación de fibrilación auricular permanente es a menudo algo arbitraria, y depende principalmente de la imposibilidad de obtener y/o mantener ritmo sinusal (figura 2) (11). Un lugar apar-

**FIGURA 2. CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR Y LA RELACIÓN ENTRE ELLAS.**



Fuster et al. *Jacc* Vol.48, N°4, 2006: e149-246.

te merece la denominada fibrilación auricular aislada. Esta entidad se aplica a individuos jóvenes (menos de 60 años), sin evidencia clínica o ecocardiográfica de cardiopatía, incluyendo hipertensión. Estos pacientes tendrían un mejor pronóstico respecto al riesgo de enfermedad tromboembólica, aunque siempre es necesario el análisis caso a caso (12).

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de esta patología dependerá del efecto hemodinámico que produce y de la ocurrencia de eventos embólicos asociados. En este contexto, podemos observar casos totalmente asintomáticos, en un amplio espectro clínico que puede incluir palpitaciones, malestar vago y poco definido, angina, edema pulmonar y accidente cerebrovascular.

Los efectos hemodinámicos dependen de la pérdida de la sincronía aurículoventricular, la respuesta ventricular irregular, la frecuencia rápida y el deterioro del flujo arterial coronario. La magnitud de este efecto va a depender de cuán importante es la enfermedad valvular asociada, la hipertrofia o la disfunción ventricular. Se ha demostrado que la respuesta ventricular elevada puede producir miocardiopatía dilatada inducida por taquicardia, y que esta situación es reversible con el control de la frecuencia ventricular (13,14). El mecanismo de este fenómeno no está del todo aclarado. El control de la frecuencia cardíaca durante fibrilación auricular logra la mejoría de la gran mayoría de los síntomas, aunque en algunos casos esto sólo es posible al restaurar ritmo sinusal.

El accidente cerebrovascular y la oclusión arterial sistémica se asocian

en general a la liberación de trombos desde la aurícula izquierda. Debido a que la población afectada habitualmente tiene edad avanzada, debe considerarse la presencia de enfermedad cerebrovascular intrínseca y ateromatosis aortocarotídea, como elementos coadyuvantes a la enfermedad tromboembólica (15). Generalmente se asume que para la formación de material trombótico se requiere la presencia de fibrilación auricular por al menos 48 horas, pero se han identificado trombos, por ecografía transesofágica, en intervalos de tiempo menores (16). El estasis sanguíneo juega un importante rol en la activación de la coagulación, que estaría facilitada por la pérdida de actividad mecánica de la orejuela durante la permanencia de la arritmia y en períodos posteriores a la recuperación de ritmo sinusal (17). Por otra parte, la presencia de fibrilación auricular se ha asociado con niveles elevados de fibrinógeno y dímero D, indicando un estado de hipercoagulabilidad que contribuye a la génesis de trombos (18). Se ha demostrado que en pacientes con fibrilación auricular existe una importante asociación entre la hipertensión, edad avanzada y disfunción ventricular, con la aparición de accidente cerebrovascular (19).

### EVALUACIÓN Y MANEJO

El diagnóstico de la fibrilación auricular habitualmente se basa en la historia y el examen físico, siendo confirmado por el registro electrocardiográfico ya sea por monitor, Holter de 24 horas o electrocardiograma de superficie. Idealmente se deberá establecer si la arritmia es paroxística o persistente, si existe un factor gatillante, la presencia de cardiopatía estructural y cuál es la tolerabilidad clínica del paciente a la presencia de la arritmia.

En relación a los elementos gatillantes debe buscarse la presencia de alcohol, privación de sueño, stress emocional, uso de cafeína y ejercicio. Los casos mediados por estímulo vagal pueden relacionarse a una comida abundante o a períodos de sueño. El examen físico revelará pulso irregular, primer ruido de intensidad variable y elementos de enfermedad valvular o insuficiencia cardíaca según cada caso.

Es muy importante la documentación de la arritmia, por lo cual frente a una historia y examen físico sospechoso, debe obtenerse un registro de electrocardiograma o al menos de una derivación de monitor, para confirmar el diagnóstico y descartar otro tipo de arritmias. A continuación debe realizarse un ecocardiograma para evaluar la estructura cardíaca y fundamentalmente la función sistólica y diastólica que puede guiar las decisiones terapéuticas antiarrítmicas y antitrombóticas. En la evaluación de laboratorio se debe destacar la obtención de pruebas tiroideas y electrolitos plasmáticos. El realizar Test de Esfuerzo, Ecografía Transesofágica y Estudio Electrofisiológico dependerá de la condición particular de cada paciente.

El manejo de los pacientes con fibrilación auricular tiene tres objetivos fundamentales: control de la frecuencia, prevención de embolias y corrección del trastorno del ritmo. Estos objetivos no son excluyentes entre sí.

El manejo inicial puede ser control de la frecuencia o control del ritmo. En el primer caso se procede a controlar la respuesta ventricular, sin intención de convertir a ritmo sinusal y en el segundo caso se procede a recuperar y mantener ritmo sinusal. La prevención de embolias no debe ser descuidada en ambas estrategias de manejo, independiente del aparente buen resultado que pueda obtenerse en el control del ritmo. La decisión de un tipo de manejo u otro es individual y debe considerarse la probabilidad real de recuperar ritmo y el riesgo embólico asociado para cada paciente.

En la terapia de control de la frecuencia, los fármacos son la primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes. Los bloqueantes de canales de calcio,  $\beta$  bloqueantes y Digoxina han demostrado una buena efectividad en lograr este objetivo, usando combinaciones de ellos en casos de mayor dificultad. Si la aproximación farmacológica no logra un buen resultado, se ha demostrado que la ablación del nodo Aurículo-Ventricular y la implantación de un marcapaso es una buena alternativa de manejo (20).

Respecto al control del ritmo, debe decirse que los fármacos son también la primera línea de tratamiento, asociado a la cardioversión eléctrica externa y dejando para la población refractaria o muy sintomática la opción de ablación con catéteres. La Amiodarona, el Sotalol y la Propafenona son los antiarrítmicos con capacidad de recuperar y mantener ritmo sinusal, que están disponibles en nuestro país. Hasta hace poco tiempo se disponía de Flecainide, pero debido a la venta internacional de la marca, actualmente no se encuentra en Chile. Los porcentajes de recuperación y mantención de ritmo para cada fármaco, han sido estudiados en numerosos trabajos, manteniendo la Amiodarona y la Propafenona los mejores resultados por sobre el Sotalol. La Ibutilide es actualmente el fármaco más eficaz en la recuperación de ritmo, pero aún no está disponible en nuestro medio (21).

La cardioversión eléctrica es un modo altamente eficaz de lograr ritmo sinusal, pero es aconsejable asociarla al uso de fármacos en forma

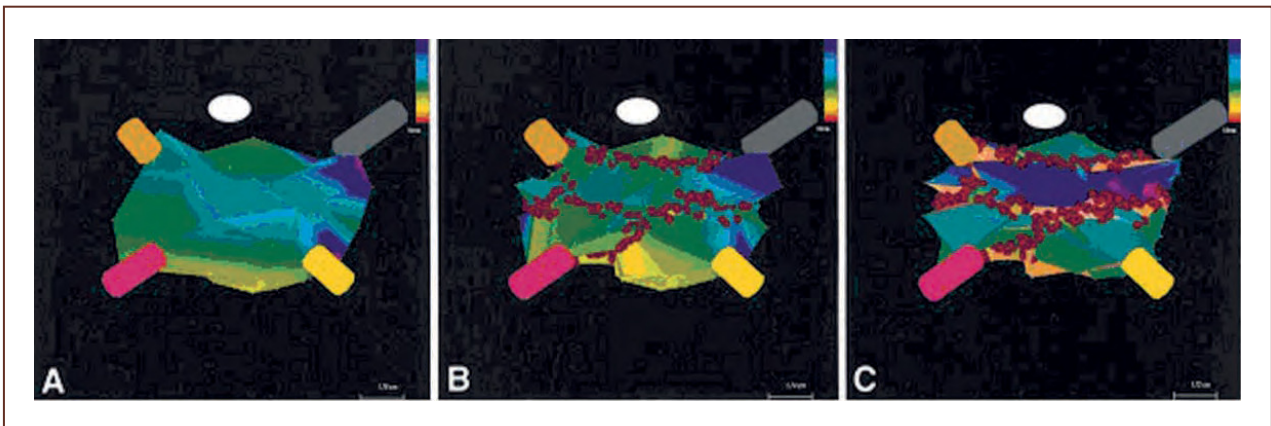
previa y posterior, para aumentar la probabilidad de mantener el ritmo en el largo plazo (22).

En relación a las estrategias descritas, durante mucho tiempo hubo gran discusión respecto a cuál era la mejor forma de manejo para la fibrilación auricular. El estudio AFFIRM (23) entregó importante información para decir que no hay diferencia en la mortalidad y la ocurrencia de accidente cerebrovascular, al comparar las dos estrategias de manejo. Lo que implicaba obtener los mismos resultados y por lo tanto no parecía sustentable el perseguir ritmo sinusal. El error cometido por muchos clínicos fue generalizar esta información, que fue válida sólo para el grupo de estudio, o sea pacientes mayores de 65 años y presencia de factores de riesgo embólico. Los subanálisis de este estudio no pudieron demostrar diferencias en la calidad de vida al comparar ambas estrategias (23).

La presencia de embolia sistémica en ambas estrategias de manejo e independiente del grado de control del ritmo logrado, hace aconsejable mantener la terapia anticoagulante en todo paciente con fibrilación auricular y que tenga factores de riesgo embólico (24,25,26,27). En los casos en que exista contraindicación al uso de terapia anticoagulante o en los pacientes con fibrilación auricular aislada, puede usarse Aspirina como alternativa. El uso de drogas alternativas a los inhibidores de la vitamina K, no ha logrado demostrar efectividad adecuada a la fecha de esta revisión.

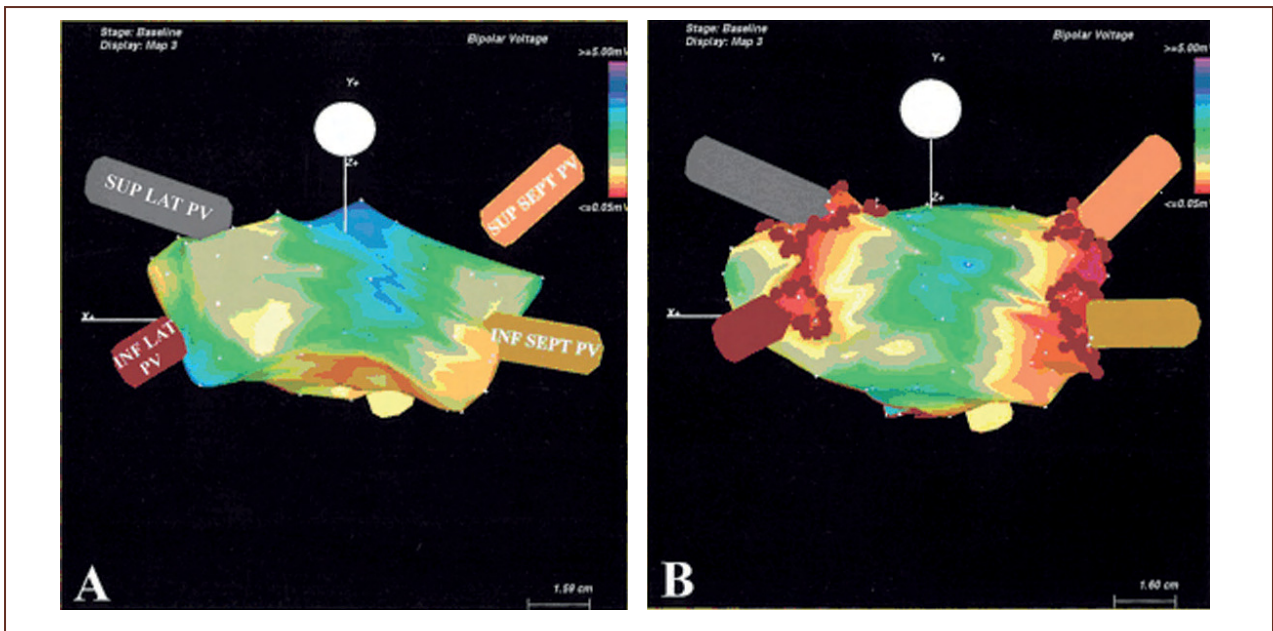
La ablación con catéteres es actualmente la terapia con mayor desarrollo en el mundo para la "cura" de la fibrilación auricular. Sus inicios se basan principalmente en las técnicas quirúrgicas que usaron la hipótesis de la reentrada como mecanismo predominante en el desarrollo y mantención de la fibrilación auricular. El concepto es realizar incisiones que creen barreras a la conducción y logren prevenir la arritmia sostenida (28). Se describen porcentajes de éxito alejado de hasta 95% en pacientes sometidos a cirugía de la válvula mitral y cirugía de la fibrilación auricular.

**FIGURA 3. RECONSTRUCCIÓN TRIDIMENSIONAL DE AURÍCULA IZQUIERDA UTILIZANDO EL SISTEMA CARTO.**



Pappone et al. *Circulation*. 1999;100:1203-1208.

**FIGURA 4. ABLACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE SANO, EN EL ANTRO DE LAS VENAS PULMONARES (región cercana a la unión de la vena con el tejido auricular)**



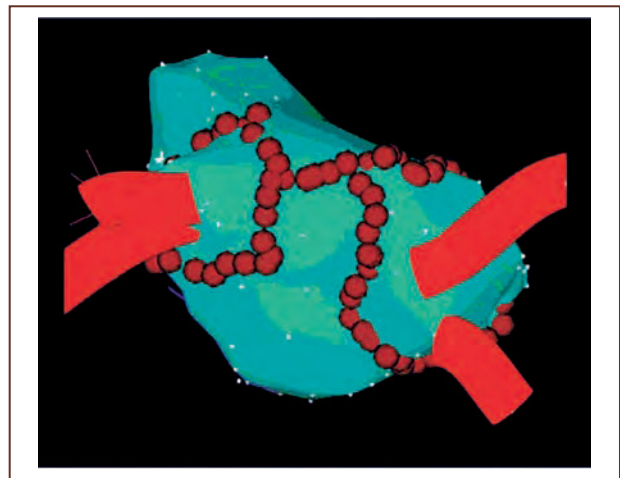
*Pappone et al. Circulation. 2000;102:2619-2628.*

Las técnicas iniciales de ablación intentaban reproducir estas técnicas quirúrgicas, con resultados menos que regulares y un alto número de complicaciones. Fue hasta el descubrimiento de focos en las venas pulmonares como gatillo de la arritmia (7), que reapareció el interés en las técnicas por catéter.

Los primeros trabajos intentaron eliminar focos aislados en forma individual (29). El éxito con esta técnica osciló entre 55 y 93%, según la cantidad de focos que el paciente tenía. Casi en forma simultánea se publicó la primera experiencia de ablación con sistema de navegación 3D (30), que intentó reproducir la técnica quirúrgica con un 70% de éxito alejado (figura 3). Estas experiencias iniciales se vieron enfrentadas a la aparición de importantes complicaciones como la perforación y por sobre todo la estenosis de venas pulmonares, que llegó a describirse hasta en un 20% de los casos.

Desde ahí a la fecha actual se han publicado numerosas experiencias, lideradas por grupos de Francia e Italia, que han perfeccionado la estrategia, mejorando los resultados alejados y bajando el porcentaje de complicaciones a valores razonables (menos de 5%) (30,31,32,33,34). Esta experiencia de los últimos años ha logrado establecer cuál es la estrategia más adecuada para los distintos grupos de pacientes. En casos de fibrilación auricular paroxística refractaria con corazón estructuralmente sano, la mejor aproximación es la ablación del antro de las venas pulmonares (PVAI) (Figura 4), para lograr el aislamiento eléctrico de estas, eliminando potenciales en las cuatro venas, aunque parezca que una sola es la culpable. En los casos de arritmia persistente o con

**FIGURA 5. ABLACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTE CON ALTERACIÓN ESTRUCTURAL CARDÍACA, UTILIZANDO LA APROXIMACIÓN CIRCUNFERENCIAL AMPLIA EN EL TEJIDO AURICULAR**



*Oral et al. N Engl J Med. 2006;354:934-41.*

aurículas dilatadas, se prefiere la aproximación circunferencial amplia (WACA) (Figura 5), técnica que además incluye líneas en el techo de la aurícula izquierda y en el istmo mitral, provocando en algunos casos la aparición de una nueva y temida complicación: La fístula aurículoeso-

fágica (35). Incluso se han publicado experiencias de ablación en casos de fibrilación auricular crónica, con resultados alejados muy alentadores (70%) (36).

## CONCLUSIÓN

La fibrilación auricular sigue siendo centro del debate clínico cardiológico, debido a que hasta el momento no hay una estrategia de manejo que asegure un 100% de éxito, sin complicaciones, en las distintas formas de presentación que tiene esta patología.

Si analizamos las distintas líneas de investigación actual, se demuestra que no hay claridad de donde está realmente el futuro. Se busca el anticoagulante oral ideal, el antiarrítmico ideal y la ablación ideal, con resultados que no han variado sustancialmente de lo que hemos manejado en los últimos años.

Probablemente seguiremos por un tiempo, aún indefinido, usando técnicas combinadas y manteniendo el análisis prudente de cada caso clínico para obtener el mejor resultado inmediato y alejado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation; the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018–22.
2. Brand FN, Abott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-years follow up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449–53.
3. Zipes D. Cardiac arrhythmias. In: Braunwald W. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders 1984: 669–7.
4. Bellet S. *Clinical disorders of the heart beat*. Philadelphia: Lea and Febiger 1971: 223–33.
5. Allesie M, Boyden P, Camm J, et al. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. (*Circulation*. 2001;103:769-777).
6. Levy S, Breithardt G, Campbell R et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *European Heart Journal* (1998) 19, 1294–1320.
7. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–666.
8. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake, chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954–1968.
9. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91:1588–1595.
10. Moreira DAR, Shepard RB, Waldo AL. Chronic rapid atrial pacing to maintain atrial fibrillation: use to permit control of ventricular rate in order to treat tachycardia-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;16:761–775.
11. Fuster V, Rydén L, Cannom D, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC Vol. 48*, No. 4, 2006:e149–246.
12. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
13. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–70.
14. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570–3.
15. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803–8.
16. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452–9.
17. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;121:1–3.
18. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, et al. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996;131: 724–30.
19. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1–5.
20. Marshall H, Harris Z, Griffith M et al. Prospective Randomized Study of Ablation and Pacing Versus Medical Therapy for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1999;99:1587-1592.
21. Hongo RH, Themistoclakis S, Raviele A, et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated

with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:864–8.

22. De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J* 2003;24:1425–9.
23. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
24. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
25. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–9.
26. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349 –55.
27. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993; 328(2):148]. *N Engl J Med* 1992;327:1406–12.
28. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:250–62.
29. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Electrophysiological End Point for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Initiated From Multiple Pulmonary Venous Foci. *Circulation*. 2000;101:1409-1417.
30. Pappone C, Oreto G, Lamberti F et al. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System. *Circulation*. 1999;100:1203-1208.
31. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia. *Circulation*. 2000;102:2619-2628.
32. Pappone C, Oreto G, Rosanio S et al. Atrial Electroanatomic Remodeling After Circumferential Radiofrequency Pulmonary Vein Ablation. *Circulation*. 2001;104:2539-2544.
33. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G et al. Prevention of Iatrogenic Atrial Tachycardia After Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2004;110:3036-3042.
34. Jaïs P, Hocini M, Hsu L et al. Technique and Results of Linear
35. Pappone C, Oral H, Santinelli V et al. Atrio-Esophageal Fistula as a Complication of Percutaneous Transcatheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2004;109:2724-2726.
36. Oral H, Pappone C, Chugh A et al. Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.